ARCHIVES INTERNATIONALES

DE

Pharmacodynamie et de Thérapie

PUBLIÉES PAR

E. GLEY, Paris et J.-F. HEYMANS, Gand

AVEC LA COLLABORATION DE

VOLUME XXIX FASICULE I-II.

BRUXELLES
H. LAMERTIN, ÉDITEUR.
38, RUE COUDENBERG

PARIS
O. DOIN, ÉDITEUR
8, PLACE DE L'ODÉON.

1924

Table des matières des volumes antérieurs.

1923, Vol. XXVII. — ARTHUR VAN DESSEL, Répartition du chloroforme dans le sang, p. 1. — EDGARD ZUNZ et ALEXIS DELCORDE, Recherches sur l'action de la codéine sur la digestion de la viande chez le chien, (2 fig.), p. 23. — H. RITZ, Les alcoylarsinates dans la trypanosomiase expérimentale, p. 67. — R. BRUYNOGHE et R. APPELMANS, La neutralisation des bactériophages, p. 81. — R. APPELMANS, Au sujet de la valeur thérapeutique des bactériophages, p. 85. — B. WIKI, Recherches pharmacodynamiques sur les somnifères de la série barbiturique, (3 fig.), p. 117. — DAVID I. MACHT, A pharmacological examination of benzaldehyde and mandelic acid,(9 fig.), p. 163. — DAVID I. MACHT, A contribution to the chemical-pharmacodynamic relationships of atropin and homatropin, (24 fig.), p. 175. — V. E. HENDERSON, On the action of atropine on intestine and urinary bladder, (2 fig.), p. 205. — ANTONIN CLERC et PIERRE NOËL DESCAMPS, La quinine et la quinidine. Leur action comparée sur le cœur de chien *in situ*, (6 fig.), p. 213. — CHAUNCEY D. LEAKE et ALFRED E. KOEHLER, Blood reaction under morphine, (2 fig.), p. 221. — W. BURRIDGE, Experiments with morphine,(7 fig.), p. 231. — W. BURRIDGE, Note on the alcohol problem, (1 fig.), p. 239. — W. BURRIDGE, Observations on antagonisms of excitability, (6 fig.), p. 243. — C. HEYMANS, Le bleu de méthylène, antagoniste des excitants parasympatiques,(7 fig.), p. 257. — VITTORIO SUZANNA, Azione della coffeina sulla frequenza delle pulsazioni cardiache, (5 fig.), p. 265. — MARCEL LE FÈVRE DE ARRIC, De l'action des colloïdes métalliques sur la toxine diphtérique, la staphylotoxine et la staphylolysine, (4 fig.), p. 277. — J. F. HEYMANS et C. HEYMANS, Hyperdéperdition calorique pendant l'hyperthermie par le bleu de méthylène, (6 fig.) p. 319. — GEORGE B. ROTH, Studies on the Autonomic System. I. The Antagonism of the Stimulant Action of Barium Chloride on the Excised Surviving Small Intestine of the Frog (Rana Pipiens) by means of Epinephrin, Pilocarpin and Atropin (6 fig.) p. 333. — W. BURRIDGE, Cardiac spasm and the spasm of anaphylactic shock, a paralell, (3 fig.), p. 347. — W. BURRIDGE, Experiments on the mode of action of Aconite, (9 fig.), p. 353. — LUIGI TOCCO, Contributo sperimentale allo studio dei 'corpi filanti', p. 363. — E. BARDIER & A. STILLMUNKÈS, La Syncope Andrénalino-chloroformique, (11 fig.), p. 375. — LUIGI TOCCO, Modificazioni strutturali determinate dai cardiocinetici sugli elementi delle miofibrille, (18 fig.), p. 415. — E. ROTHLIN, Recherches expérimentales sur l'Ergotamine, alcaloïde spécifique de l'Ergot de Seigle, (24 fig.) p. 459. — J. G. BRODY and TORALD SOLLMANN, The effect et Quinidin and other Cinchona Alkaloïde on Striped Muscle, (9 fig.), p. 481.

1924, Vol. XXVIII. — PAUL HAUDUROY, Sur la constitution du Bactériophage de d'Hérelle et sur le mécanisme de la lyse, p. 1. — LUIGI TOCCO, Ricerche chimiche e farmacologiche sul principio attivo-glicirizzina della Liquorizia. (Glycyrrhiza glabra *L*—Glycyrrhiza α tipica, *Reg. e Herd.*), p. 11. — W. BURRIDGE, Experiments with pilocarpine, (7 fig.), p. 23. — W. BURRIDGE, Experiments with uranium, (4 fig.,) p. 31. — W. BURRIDGE, Experiments on the actions of Ringer's solution on the heart, (10 fig.), p. 37. — C. HEYMANS, La tachycardie et la tachypnée pendant l'hyperthermie par le bleu de méthylène (III pl.), p. 51. — PIETRO-MARIA NICCOLINI, Contributo allo studio farmacologico dell' emetina (Nota III[a]), (3 fig.), p. 61. EMILE LENZ, Mouvements intestinaux normaux et action péristaltogène des purgatifs antraquinoniques, (XII pl. — 103 fig.), p. 75.—J. WAGEMANS, La recherche des Bactériophages dans la nature.p. 159. — J. WAGEMANS, Sur la constitution des bactériophages et leur neutralisation, p. 181. — H. DEPLA, L'influence des matières colorantes sur les cultures, p. 223. — P. BRUTSAERT, Contribution à l'étude de l'antigène du staphylocoque, p. 235. — A. J. CLARK and LOUIS GROSS, The action of blood on insolated tissues, (9 fig.), p. 243. — W. EASSON BROWN and V. E. HENDERSON, On Ethylene as an Anæsthetic, (4 fig.), p. 257. — LUIGI TOCCO, Sulle modificazioni che si osservano nelle miofibrille sotto l'azione dell' atropina, della pilocarpina e della nicotina (3 fig.), p. 265. — LUIGI TOCCO-TOCCO, Sulle cause che modificano la reazione della strofantina, praticata facendo agire l'acido solforico, nei semi invecchiati, p. 289. — LUIGI BACIALLI e PIETRO-MARIA NICCOLINI, Contributo allo studio dell' azione farmacoterapeutica di alcuni narcotici, ipnotici, e antispasmodici sull' utero. (8 fig.), p. 301. — C. HEYMANS, Influence des ions et de quelques substances pharmacodynamiques sur le cœur d'Aplysia limacina, (13 fig.), p. 337. — LUIGI

ARCHIVES INTERNATIONALES

DE

Pharmacodynamie et de Thérapie

PUBLIÉES PAR

E. GLEY, Paris et J.-F. HEYMANS, Gand

AVEC LA COLLABORATION DE

VOLUME XXIX.

BRUXELLES
H. LAMERTIN, ÉDITEUR,
58, RUE COUDENBERG

PARIS
O. DOIN, ÉDITEUR
8, PLACE DE L'ODÉON.

1924

MAISON D'ÉDITION I. VANDERPOORTEN, RUE DE LA CUILLER, 18, GAND.

Table des matières du vol. XXIX.

LUIGI TOCCO-TOCCO : Sull' avvelenamento per carlina gummifera. — Nota V. — Azione dell'atractilato di K. sull'apparato Cardio-Vascolare e sui Muscoli (2 fig.), p. 1.

ERWIN E. NELSON and GEORGE F. KEIPER Jr : The point of action of certain drugs acting in the periphery. III. The action of Pilocarpine upon the Smooth Muscle of the Blood Vessels (3 fig. et 2 graph.), p. 11

Dr. J. KOOPMAN : Studies in morphinism, p. 19.

E. MENEGHETTI : Azione farmacologica del solfuro di antimonio colloidale (1 fig. et 1 graph.), p. 31.

G. CORONEDI - R. SALVADORI : L'industria italiana dell'ittiolo nel Trentino (2 fig.), p. 63.

W. KOPACZEWSKI, M. BEM et G. DE CASTRO : Tension superficielle en biologie. — VIII. Tension superficielle des matières médicamenteuses, p. 69.

LUIGI TOCCO-TOCCO : L'azione farmacodinamica della santonina sugli ascaridi. - (Ricerche di farmacologia comparata sugli artropodi e sui vermi), p. 85.

LUIGI TOCCO-TOCCO : Ricerche farmacologiche sulle sostanze insetticide. — 2 La Quassina, p. 109.

C. HEYMANS : Influence de la composition ionique de l'eau de mer sur quelques invertébrés (3 fig.), p. 123.

E. DE SOMER : Recherches sur les excitants primaires de la respiration. — Remarques au sujet de l'Apnée et de la respiration réflexe (1 fig.), p 141.

E. DE SOMER : Recherches sur les excitants primaires de la respiration réflexe (9 fig.), p. 151.

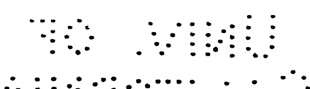
JEAN LA BARRE : L'intervention des substances excito-péristaltiques dans l'action des alcaloïdes de l'opium sur l'intestin (21 fig. et 16 graph.), p 179

LUIGI TOCCO-TOCCO : Contributo alla conoscenza dello sviluppo storico della materia medica in Sardegna dal XIII sec. in poi, p. 305.

C. HEYMANS ET M. MATTON : Contribution à l'étude de l'action métabolique de l'insuline (4 fig.), p. 311.

LUIGI TOCCO-TOCCO : Di alcuni tentativi per riprodurre sperimentalmente il fenomeno di rilasciamento e di contrazione della miofibrilla (8 fig.), p. 343.

LUIGI TOCCO-TOCCO : Le fini modificazioni strutturali che si osservano nelle sezioni trasversali delle miofibrille di rana per azione di alcuni alcaloidi e di alcuni glicosidi cardiocinetici (7 fig.), p. 359.



P.-M. NICCOLINI e A. PEZCOLLER : Sul valore della reazione biologica per l'identificazione dell'aconitina (1 fig.), p. 377

ALFREDO CHISTONI : Sul comportamento dell'acido acetil salicilico nell'organismo, p. 397.

E. HUYGHEBAERT : Action hémolytique du bleu de méthylène, (1 fig), p. 405.

E. HUYGHEBAERT : Sur le rôle de la rate dans l'intoxication, l'anémie et la régénération globulaire (5 fig), p. 435.

D. DANIÉLOPOLU, D. SIMICI et C. DIMITRIU : Action de la papavérine sur l'estomac de l'homme (6 fig), p. 471

A. RADEMAEKERS and TORALD SOLLMANN : Investigations on saline cathartics — I. Mangnesium Sulphate on Excised Intestine : Minimal Concentration applied externally in Locke's Solution ; Magnus method (6 fig.), p. 481.

LUIGI TOCCO-TOCCO : Sul meccanismo di arresto del cuore di rana sotto l'azione del cloruro di bario (11 fig.), p. 489.

ISTITUTO DI FARMACOLOGIA E DI TERAPIA DELLA R. U. DI MESSINA.
(DIRETTORE : C. VINCI.)

SULL' AVVELENAMENTO PER CARLINA GUMMIFERA.

Nota V. — Azione dell'atractilato di K. sull'apparato Cardio-Vascolare e sui Muscoli

PER

LUIGI TOCCO-TOCCO.

(con 1 grafica nel testo)

Per la frequenza dei casi di avvelenamento, il VI Congresso Medico Siciliano fa voti perchè i Prefetti, a mezzo dei Sindaci, diffondano nei comuni Siciliani nozioni sulla tossicità della radice di Carlina g. Atti del VI Congresso Medico Siciliano . Palermo, 23-26 Aprile 1921.

Introduzione.

Nella seconda nota (1) studiando l'azione dell'atractilato di K. sulle rane, dicevo : « sensibilmente influenzata però ne viene la funzione « cardiaca. Se si mette allo scoperto il cuore di una rana (discoglos- « sus pictus) avvelenata con qualche cgr. (2-4) di veleno sotto cute, « si osserva che il numero delle pulsazioni è di molto diminuito, la « diastole è prolungata, la sistole è più energica » e promettevo di ritornare sull'argomento. Ciò faccio con questa nota perchè non esistono ricerche circa l'influenza che l'atractilato di K. esercita sull'apparato cardio-vascolare e sui muscoli. Solamente Lazzaro (2) nel 1894 avea visto che le rane, per forti dosi, mostrano lieve iperestesia, e per Pitini (3) questo veleno è inattivo nelle rane.

Azione sul cuore.

Per ricercare quale azione spiega il principio tossico della carlina g. sul cuore in situ o staccato dall'organismo e sull'apparato cardio-vascolare, io ho fatto una serie di ricerche sia usando i comuni metodi

di tecnica sia un metodo personale ed ho diviso le esperienze in due gruppi:

1. Esperienze sugli animali a sangue freddo.
2. Esperienze sulla circolazione dei mammiferi.

1. — *Animali a sangue freddo.*

Come animali da esperimento ho usato la rana (discoglossus pictus). I tracciati del cuore furono registrati con la pinza cardiografa del Marej. La sostanza veniva instillata sul cuore o iniettata nel sacco linfatico dorsale o nel celoma.

La soluzione usata era del 2-2,5%.

Feci pure delle esperienze col cuore staccato ed immerso in soluzioni di varia concentrazione di A. di K. secondo la tecnica da me trovata ed usata in altre ricerche (4).

Per amor di brevità riporto solo alcune delle numerose esperienze fatte e dò poi le conclusioni alle quali sono giunto.

Esperienza I. (Discoglossus pictus). — CUORE IN SITU.

Tempo in ore e minuti	Numero delle pulsazioni in un minuto	Ampiezza delle pulsazioni in mm.	Osservazioni
15,10 (Fig. 1)	45	15	
15,20	»	»	Si instilla qualche goccia di soluzione d'atractylato al 2 %.
15,22	42	16	Compare una pausa diastolica lunga mm. 2.
15,23	36	17	» » » »
15,25	30	18	La pausa diastolica è lunga mm. 3
15,30	24	19	» » » » mm. 4
15,35 Fig. 2)	18	19	» » » 4 ½
15,40	18	18	» » » 5
15,45	24	17	» » » 4
15,50	24	15	» » » » 3 ½

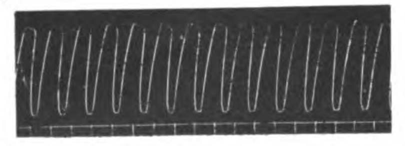


Fig. 1. — Cuore normale.

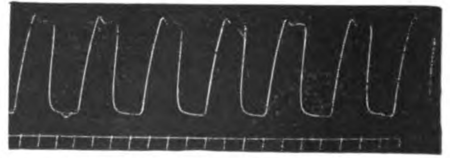


Fig. 2. — 15' dopo l'instillazione del veleno — T. batte ogni secondo.

Esperienza 2 (Discoglossus pictus). — CUORE IN SITU.

Tempo in ore e minuti	Numero delle pulsazioni in 1 minuto	Ampiezza delle pulsazioni in mm.	Osservazioni
10	54	15	
10,2	—	—	Si iniettano sotto cute due centgr. di atractylato. di K.
10,5	52	20	
10,7	48	20	
10,12	36	20	
10,20	33	20	
10,30	27	21	
10,35	27	21	
10,40	24	21	Compare una pausa diastolica lunga mm. 3.
11,10	24	21	La pausa è lunga mm. 4.
11,15	24.	21	idem. idem.
11,20	24	21	idem. idem.
13,35	45	24	
16,35	54	15	Si sospende l'esperienza.

Esperienza 3 (Discoglossus pictus). — CUORE IN SITU.

Tempo in ore e minuti	Numero delle pulsazioni in un minuto	Ampiezza delle pulsazioni in mm.	Osservazioni
10,10	50	10	
10,20	—	—	Instillo soluzione d'atractilato di potassio al 2,5 %.
10,22	47	11	
10,23	41	12	Compare una pausa diastolica lunga 2 mm.
10,25	35	13	
10,30	29	14	
10,35	23	14	La pausa diastolica è lunga 4 mm.
10,40	23	13	
10,45	29	12	
10,50	29	10	

Esperienza 4. (Discoglossus pictus). — CUORE IN SITU.

Tempo in ore e minuti	Numero delle pulsazioni in un minuto	Ampiezza delle pulsazioni in mm.	Osservazioni
9	50	11	
9,2	—	—	Si iniettano sotto cute 2 cgr. di atractylato di K.
9,5	48	16	
9,7	44	16	Compare una pausa diastolica lunga 2,5 mm.
9,12	32	16	
9,20	29	16	
9,30	23	17	
9,35	23	17	La pausa diastolica è lunga 4 mm.
9,40	20	17	
10,10	20	17	
10,15	20	17	
10,20	20	17	
12,35	41	20	
15,35	50	11	Si sospende l'esperienza.

Esperienza 5. (Discoglossus pictus). — CUORE IN SITU.
(rana atropinizzata).

Tempo in ore e minuti	Numero delle pulsazioni in un minuto	Ampiezza delle pulsazioni in mm.	Osservazioni
16,35	66	9	
17	—	—	Si instilla atractylato di potassio 2 %.
17,10	48	9	
17,20	39	15	
17,25	45	14	
17.35	36	18	
17.45	27	17	
18	48	10	
18,10	62	9	Si sospende l'esperienza.

Esperienza 6. (Discoglossus pictus smidollato da 12 ore). — CUORE IN SITU.

Tempo in ore e minuti	Numero delle pulsazioni al minuto	Ampiezza delle pulsazioni in mm.	Osservazioni
8	48	9	
8,3	—	—	Si inietta nel celoma 1 c. c. di soluzione d'atractylato di K. al 2 %.
8,5	42	9	
8,8	42	10	
8,20	36	12	
8,30	36	12	Compare una pausa diastolica lunga 2 mm.
8,47	30	12	Si inietta nel celoma 1 cc. di sol. di veleno al 2 %.
8,48	30	12	
8,49	30	9,5	
8,57	27	9	
9,5	27	9	
9,15	30	8	

Esperienza 7. (Discoglossus pictus — Sezione del midollo spinale sotto il bulbo). CUORE IN SITU.

Tempo in ore e minuti	Numero delle pulsazioni al minuto	Ampiezza delle pulsazioni in mm.	Osservazioni
9	49	10	
9,3	—	—	Si instilla soluzione di atractylato di K. al 2 %.
9,5	43	10	
9,8	43	11	
9,20	37	11	
9,30	37	13	
9,47	31	13	
9,49	31	13	Si instilla ripetutamente veleno.
9,57	28	10	
10,5	28	10	
10,15	21	9	

Esperienza 8. (Discoglossus pictus scervellato di recente). — CUORE IN SITU.

Tempo in ore e minuti	Numero delle pulsazioni al minuto	Ampiezza delle pulsazioni in mm.	Osservazioni
9,55	80	10	
10	—	—	Iniezione di ½ c.c. di soluzione di atractylato di K. al 2 %.
10,3	60	11	
10,8	45	11,5	
10,12	42	14	
10,20	36	14	

Esperienza 9. (Discoglussus pictus scervellato di recente). — CUORE IN SITU.

Tempo in ore e minuti	Numero delle pulsazioni al minuto	Ampiezza delle pulsazioni in mm.	Osservazioni
10,55	70	12	
11	—	—	Si inietta 4 cgr. di atractylato di K. al 2 %.
11,5	50	13	
11,8	35	13,5	
11,12	32	10	
11,20	26	10	

Dal complesso delle esperienze, e dai protocolli sopra riportati, risulta chiaramente che l'atractylato di potassio agisce sul cuore di rana diminuendo la frequenza dei battiti cardiaci, aumentando l'energia sistolica e prolungando il periodo della diastole. Questi fatti, se la dose non è stata molto forte, si possono osservare per ore ed ore, come dimostrano le esperienze seconda e quarta ; se la dose somministrata invece è stata eccessiva, si ha diminuzione accentuatissima della frequenza e dell'energia cardiaca ed il cuore tende a fermarsi in diastole, le sistoli si fan sempre più meno energiche, il cuore resta maggior tempo espanso e finisce per fermarsi. Negli animali atropinizzati, o smidollati, o scervellati, si nota, sù per giù nella stessa proporzione, diminuzione del numero delle pulsazioni, aumento dell'energia cardiaca. Questi fatti si verificano sempre tanto nelle piccole che nelle medie dosi, ma se il farmaco fu somministrato in dose eccessiva,

il numero delle pulsazioni e l'energia sistolica diminuiscono di pari passo ed il cuore si ferma in diastole.

Ciò dimostra che l'atractylato di potassio agisce sul cuore della rana sia per la via del vago, sia direttamente sul cuore stesso, e ne aumenta la forza contrattile per piccole dosi, lo paralizza se le dosi sono molto forti.

Per meglio dimostrare questo fatto, ho eseguito un certo numero di ricerche sul cuore di rana staccato e sospeso col mio metodo (4).

Riporto avanti solo alcuni protocolli, giacchè tutti si rassomigliano nel loro decorso :

Esperienza 10. - CUORE DI RANA (Discoglossus pictus). STACCATO E SOSPESO.

Tempo in ore e minuti	Numero delle pulsazioni al minuto	Ampiezza delle pulsazioni in mm.	Osservazioni
10	51	7	Si mette in Ringer
10,2	—	...	Si passa in soluzione d'atractylato di K. al 2.5 %.
10,4	42	7	
10,5	39	5	
10,7	32	3	Il cuore tende a fermarsi e finisce per arrestarsi in diastole. Si ripassa in Ringer e subito dopo ricomincia a pulsare.
10,10	18	5	

Esperienza 11. — CUORE DI RANA (Discoglossus pictus) STACCATO E SOSPESO.

Tempo in ore e minuti	Numero delle pulsazioni al minuto	Ampiezza delle pulsazioni in mm.	Osservazioni
16	54	4	Si mette in Ringer.
16,2	—	—	Si passa in atractylato di K. 1.5000 in liquido di Ringer.
16,5	48	4	
16,15	24	6	
16,25	36	5	
16,35	30	5	

Esperienza 12. — CUORE DI RANA (Discoglossus pictus) Staccato E SOSPESO

Tempo in ore e minuti	Numero delle pulsazioni al minuto	Ampiezza delle pulsazioni in mm	Osservazioni
12	50	5	Si mette in Ringer.
12,2	—	—	Si passa in soluzione d'atractylato di K. all'1.10000 in liquido di Ringer.
12,5	48	5	
12,15	40	7	
12,25	36	7	
12,35	30	8	

Dal complesso dei risultati ottenuti nelle esperienze risulta evidente che l'atractylato di potassio a forti dosi, ha sul cuore azione depressiva, a piccole dosi eccitante.

Per dosi elevate (2,5 : 100), l'azione deprimente si manifesta dopo pochi minuti, ma basta il passaggio nella soluzione di RINGER-LOKE, perchè il cuore si rimetta a pulsare, sebbene con pulsazioni piccole e irregolari.

Dosi deboli (1 :5.000 — 1 : 10.000) inducono da principio una leggera diminuzione del numero delle pulsazioni, pur restando identica l'ampiezza delle medesime.

In seguito, il numero delle pulsazioni diminuisce ancora, ma aumenta la loro ampiezza : il successivo passaggio in RINGER-LOKE, sopprime rapidamente tutti questi fenomeni .

Ciò significa che l'atractylato di potassio, a piccole dosi agisce aumentando l'energia di contrazione, mentre a forti dosi, ha azione paralizzante sulla fibra muscolare cardiaca.

2. — *Esperienze sulla circolazione dei mammiferi.*

Nelle ricerche per lo studio dell' « Azione Tossica » e in qualche esperienza di controllo che ho fatto recentemente per stabilire la tossicità del sale col quale sperimentavo, ho potuto osservare, all'autopsia degli animali avvelenati, che si ha vasodilatazione intensa, con emorragie puntiformi, in determinati organi, mentre nel territorio vasale periferico c'è vasocostrizione netta. Anche nei piccioni avvelenati si ha nel cervello iperemia tanto intensa che non è possibile scerebrarli. Pure tenuti per tre giorni a dieta assoluta ; tutti soccombono all'emorragia durante l'atto operativo, contrariamente a quanto avviene nella norma. Fatti identici ho potuto osservare nelle cavie e nei conigli.

Iperemia intensa, come nel cervello, si osserva pure nel territorio addominale, mentre la cute può essere incisa senza che si manifesti gemizio.

Queste osservazioni mi hanno invogliato a fare qualche esperienza per studiare l'azione dell'atractylato di potassio sulla circolazione dei mammiferi ; ma le mie esperienze si limitano per ora a due ricerche fatte sul cane, perchè, per via endovenosa, sono necessarie forti dosi d'atractylato, farmaco difficile a procurarsi. La tecnica fu la solita : l'animale era legato alla doccia, la carotide destra in relazione col manometro scrivente ; la soluzione del farmaco era posta in buretta graduata, connessa, a mezzo di un tubo di caucciù, con un ago infisso nella giugulare sinistra, e veniva fatto defluire lentamente. Ho sperimentato a dosi alte (centgr. 10 per Kg. di peso). Come si inietta l'atractylato di potassio, la pressione sanguigna si abbassa immediatamente e tale si mantiene se si fa defluire lentamente veleno ; ma, come si cessa, la pressione tende a sollevarsi di nuovo. Il numero delle pulsazioni diminuisce, ma col risalire della pressione, torna anch'esso al normale. Mi prometto di ritornare su questo argomento subito che mi sarà possibile.

Azione sulle fibre muscolari.

Ho limitato le mie ricerche alle fibre muscolari striate, vale a dire ai preparati muscolari di gastronemio di rospo e di rana. Ho sperimentato fissando una estremità del muscolo mediante uncino di vetro al fondo di un recipiente che conteneva il liquido nutritizio ; e mettendo l'altra estremità in comunicazione con una leva di alluminio scrivente su un cilindro affumicato. Ho mantenuto la temperatura ambiente costante tra 18° e 20°.

Riporto le conclusioni alle quali sono giunto :

Le soluzioni al disotto di uno per 10.000 non han mostrata alcuna azione. Soluzioni invece che vanno da uno per 1.000 a uno per 10.000 fanno elevare, ma in modo molto leggero ; il tono muscolare. Soluzioni ancora più concentrate, da 1 % a 1 per mille, determinano piccolo aumento del tono muscolare, non così spiccato però come quello che si ottiene con altri farmaci.

CONCLUSIONI.

Da quanto ho esposto, posso trarre le seguenti conclusioni :

1° L'atractylato di potassio a piccole dosi agisce sul cuore di rana eccitando nello stesso tempo, il nervo vago e il muscolo cardiaco. L'eccitazione del vago favorisce la diastole e fa diminuire il numero dei battiti cardiaci ; la eccitazione muscolare rinforza la sistole. A forti dosi ha azione paralizzante sul vago e sul miocardio stesso.

2. L'atractylato di potassio, nei mammiferi e negli uccelli, determina vasodilatazione nel cervello e nel territorio addominale, e abbassa la pressione cardiaca.

3° L'atractylato di potassio, a forti dosi (1 : 100 — 1 : 1.000) fa aumentare di poco il tono muscolare. Soluzioni al disotto di uno per diecimila hanno azione nulla, o quasi, sui muscoli striati.

BIBLIOGRAFIA.

1. Tocco, L. — *Arch. Intern. de Pharm. et de Thérap.*, XXVI, 1921, pag. 171.

2. Lazzaro. — *Arch. di Farm. e Terap.*, II, 1894, pag. 325.

3. Pitini. — *Arch. di Farm. e Scienze aff.*, XXIX, 1920, pag. 88.
Arch. di Farm. e Terap., XII, 1906, pag. 377.

4. Tocco, L. — *Arch. Intern. de Pharm. et de Thérap.*, XXVIII.

FROM THE PHARMACOLOGY LABORATORY OF THE UNIVERSITY OF MICHIGAN MEDICAL SCHOOL, ANN ARBOR. — DIRECTOR : Dr C. W EDMUNDS

THE POINT OF ACTION OF CERTAIN DRUGS ACTING IN THE PERIPHERY.

III. The Action of Pilocarpine upon the Smooth Muscle of the Blood Vessels

BY

ERWIN E. NELSON AND GEORGE F. KEIPER Jr.

I. — Introduction.

The response of smooth muscle to the application of pilocarpine is usually motor, regardless of innervation. Only two exceptions to this rule have been discovered in the literature, the relaxation of the small intestine of the frog, described by Roth (1), and the inhibitory response sometimes obtained from the œsophagus of the turtle, reported from Carlson's laboratory (2, 3). In practically every case studied the motor innervation of the muscle has been through either the cranial or the sacral autonomics. Exceptions are : the uterus,for which a motor innervation from the sacrals has not yet been described; the ileo-colic sphincter, the motor supply for which comes from the true sympathetics; and the retractor penis of the dog, which receives an inhibitory supply through the sacrals. These muscles are all stimulated to contraction by pilocarpine, even though there is no motor supply through the craniosacrals. It becomes pertinent then to enquire whether or not it is characteristic of all smooth muscle to contract on the application of pilocarpine. The examination of other smooth muscle not having motor innervation from the cranial or sacral autonomics with respect to its response to pilocarpine ought to throw light upon this point.

The smooth muscle of the blood vessels is not ordinarily believed to be controlled by the parasympathetics, with the exception of certain sharply delimited regions such as those supplied by the chorda tympani or the nervus erigens. The behavior of the blood vessels then should help in determining the mode and manner of action of this important drug.

The literature on the action of pilocarpine on the vessels is no

large. That previous to 1918 is given by HUNT (4). The majority of the authors obtained constriction (5, 6, 7, 8). Dilatation of the lung vessels (6, 9), of the cerebral vessels (10), and of the LÄWEN-TRENDELENBURG preparation of the frog vessels (11) was reported. This last was not confirmed (12). Hunt was the first to examine systematically the vaso-dilator action of pilocarpine, though the depressor action was pointed out by LANGLEY in 1875 (13). Hunt found increase in volume of the leg in the dog, cat, rabbit; increased outflow from the perfused ear of the rabbit; increase in liver volume; increase in outflow from the sub-maxillary veins; increase in volume of the dog's penis The point of action was not determined by Hunt. He believed « that the mechanism involved in the vasodilator action of acetyl-cholin and related bodies » — among which he placed pilocarpine — « is different from that involved in the action of any of the nerves to which vaso-dilator functions have been attributed. It is also different from that involved in the depressor action of epinephrin. »

DALE and RICHARDS (14) by indirect methods localized the action of acetyl-cholin as being on the arterial muscle, similar to the action of the nitrites, (although Hunt had pointed out that it differed from the nitrites in that it is antagonized by atropin), while the depressor action action of epinephrin and histamine was attributed to an action on the capillaries. They did not examine the action of pilocarpine, but its general similarity to acetyl-cholin would lead one to expect a similarity in action on the vascular muscle.

II. — Experimental.

Those observations of Hunt which were repeated were confirmed at once. The fall of blood pressure to small doses of pilocarpine of the order of 0.005 milligrams per kilogram, is constant and approximately the same to successive doses of the same amount. As a rule such doses are without effect on either rate or amplitude of the heart beat Figure 1 is from an experiment which was unusual in that there was a very definite slowing of rate, though the amplitude, as shown by the record from the right ventricle, was not affected. In most experiments there is a slight acceleration, during or immediately after the fall in blood pressure, which has been interpreted as reflex in origin.

Pilocarpine resembles acetyl-cholin in that increasing the concentration may reverse the response. In many tracings of volume changes, there seems to be a mixture of contraction and relaxation, making the interpretation at times extremely difficult Figure 2 shows this condition clearly. This series of tracings and the remainder of those in the paper unless otherwise indicated were taken by the oncometer method of RANSON and WIGHTMAN (15), using a piston recorder instead of a tambour. The proper dose of the drug dissolved in 2 cc. of saline was

Fig. 1.

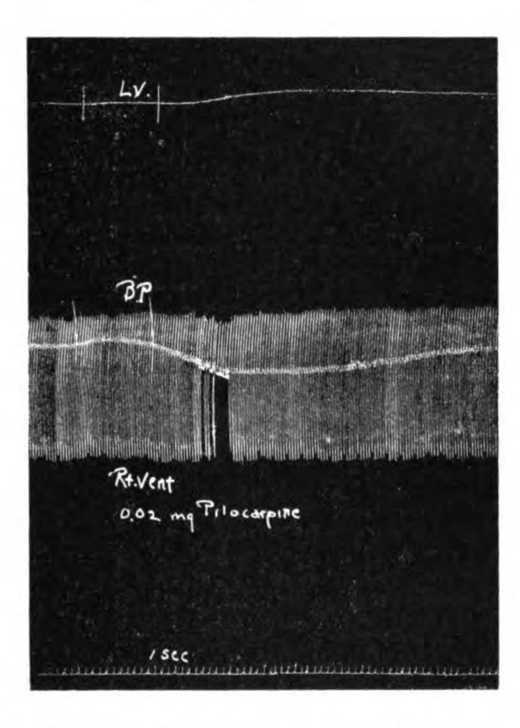


Figure 1. Dog. Morphine and chloretone. From above down, volume of hind leg (L. V.), carotid blood pressure (B. P.), myocardiograph from right ventricle (Rt. Vent.). Effects of injection of 0.02 milligrams of pilocarpine hydrochloride intravenously.

Fig. 2.

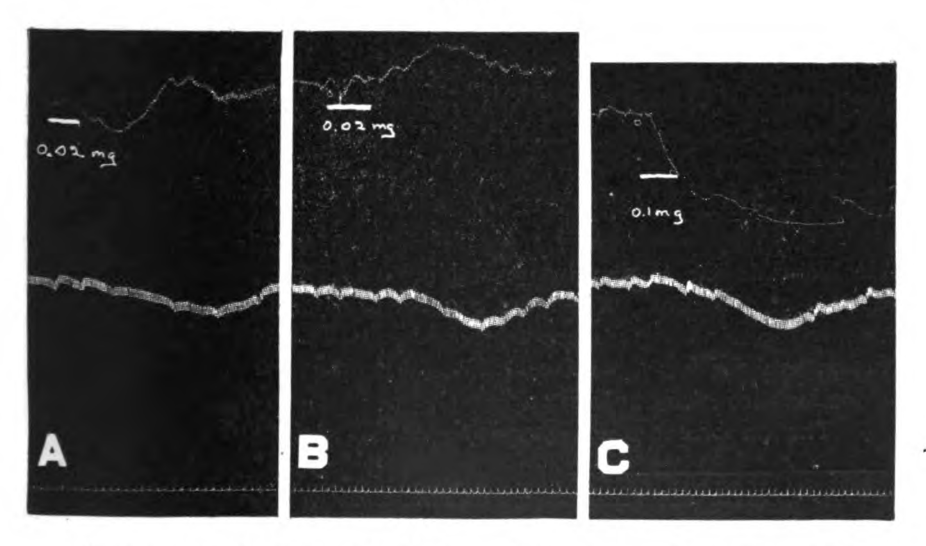


Figure 2. Dog. Morphine and chloretone. Above, volume record from left leg; below, carotid blood pressure. Pilocarpine injected through the stump of the iliac artery of the opposite leg.

injected into the central end of the iliac artery of the opposite leg, so that it reached the circulation of the leg an appreciable time before the heart and the rest of the body In (a) of Figure 2 there is shown a decrease of leg volume occurring before there are any changes in blood pressure Then there is an increase in volume while the blood pressure falls. In (b) there is a local dilatation running well ahead of the fall in pressure. In (c) there is a prompt constriction with no evidence of any dilatation so far as the vessels of the leg are concerned If it be assumed that the eight kilo dog of Figure 2 had 100 cc. of blood per kilo body weight (16), then the 0.02 milligrams of pilocarpine would be diluted in approximately eight hundred cubic centimeters of blood, giving a concentration of one part in forty million, quite a different concentration from the one in one hundred or one in one thousandof the perfusion experiments of the literature. The solution as it first strikes the leg vessels in (a) and (b) of Figure 3, if one does not allow for dilution by

Fig. 3.

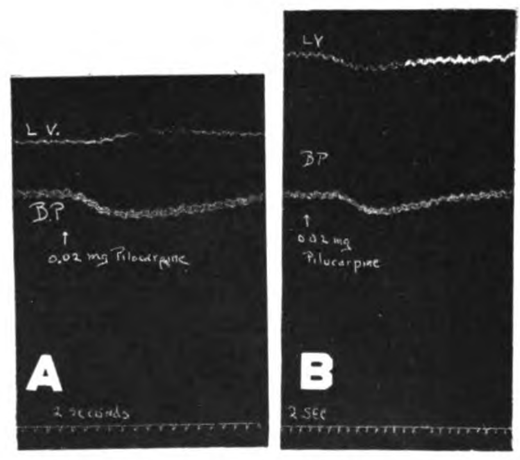


Figure 3. Cat. Chloretone by stomach tube. Volume of hind leg above carotid blood pressure. Pilocarpine injected intravenously. (A) The effect of 0.02 milligrams of pilocarpine with the nerves intact. (B) The effect of the same dose after section of the sciatic nerve.

the blood, is one to one hundred thousand. It causes a greater or less degree of dilatation. When the concentration is raised to one part in twenty thousand a pure constriction results. It is not strange that perfusion experiments have given different results fromd experiment using injection into intact animals (1).

The important question arising out of such experiments is as to

---

(1) SICCARDI and LOREDAN (17) obtained this type of reversal in perfusion experiments. It is interesting to note that they also believed that pilocarpine acted directly upon smooth muscle.

whether the dilator action is a relaxation of the smooth muscle of the vessel walls or a dilatation of the capillaries. The situation suggests that which holds for histamine and epinephrin, whose dilator action is upon the capillaries, while their constrictor action is upon the arterioles (14). Attempts at answering this question by direct observation of the capillaries of the ear of the cat by the method of HOOKER (18) have thus far been negative, in that changes in capillary diameter under the influence of pilocarpine have not been seen.

The volume changes of the leg to pilocarpine were then observed before and immediately after the section of the sciatic nerve. The results of a typical experiment are show in Figure 3. In this experiment, the sciatic nerve which had previously been placed on a loose ligature, was raised and cut without disturbing the arrangements of the apparatus. The intravenous injection of pilocarpine is followed by a decrease in volume, whereas it had been followed by an increase previous to section of the nerve. BAYLISS (19) has shown that the immediate result of nerve section in this manner is a wide dilatation of the arterioles, due not only to release of constrictor tone but also to actual stimulation of the vasodilator fibres. In experiments of the sort just described, DALE and RICHARDS (14) found the expansion of a limb to acetyl-cholin was always conspicuously lessened, while the dilator response to histamine and epinephrin was more often intensified than impaired. This was interpreted as showing the dilator action of acetyl-cholin to be on the arteria muscle, while the dilator action of the other two drugs was held to be on the capillaries. The same reasoning applies in the case of pilocarpine. If the dilator action is on the smooth muscle of the vessels any procedure which lessened the tone of this smooth muscle should lessen the magnitude of the dilator response to pilocarpine. The results of experiments such as those given in Figure 3, would seem to be conclusive evidence that it is the smooth muscle which is concerned in the pilocarpine action.

Perfusion of the frog vessels gave a clear cut dilatation (Chart I.) This is in agreement with the results of FRÖHLICH and PICK (11, who produced a condition of tonus in the Läwen-Trendelenburg preparation by the perfusion of dilute epinephrin solutions. When pilocarpine was substituted a dilatation occurred, which might as well be interpreted as a washing out of the epinephrin as a pilocarpine effect. When AMSLER and PICK (12) repeated the work without the use of epinephrin, they did not obtain increased outflow. When repeated in this laboratory however, increase of outflow followed the addition of pilocarpine. When, however, the vessels were relaxed by the perfusion of a weak nitrite solution, pilocarpine produced constriction (Chart II). The response seems to depend on the tone of the vessels, similar to the response of the turtle esophagus (3). This response is in all probability due to an action upon the smooth muscle of the arterioles rather than

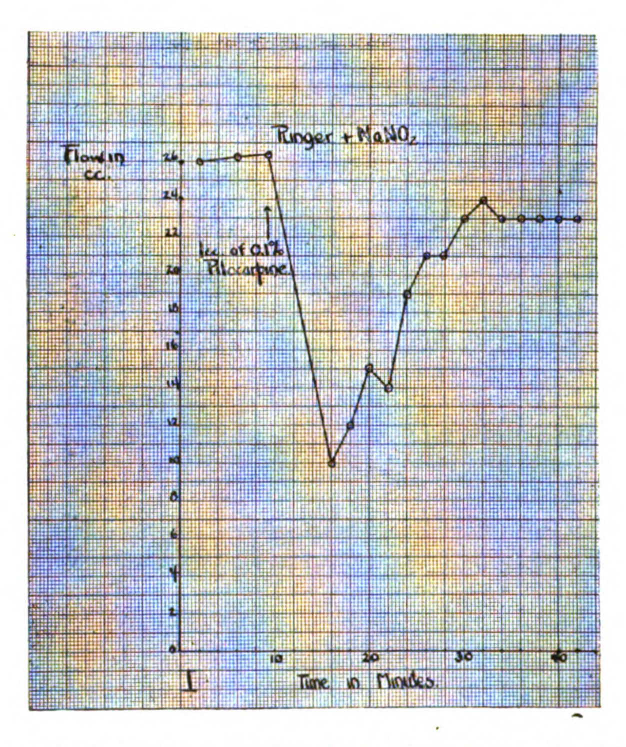


Chart 1. Perfusion of the vessels of the frog with pilocarpine. The inflow cannula is in the bulbus arteriosus. The pilocarpine is added through a hypodermic needle directly into the tubing from the pressure bottle.

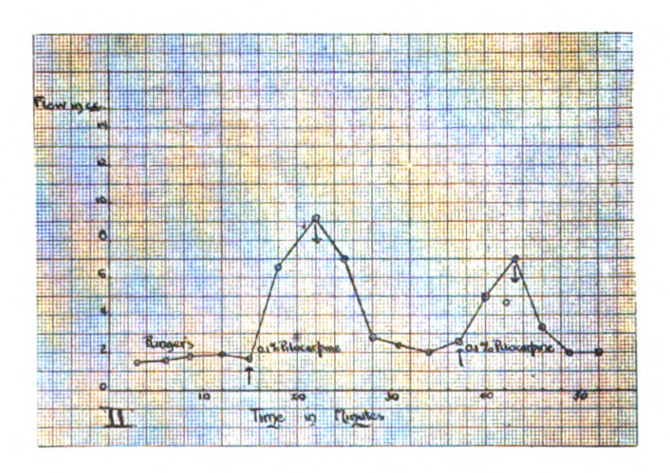


Chart 2. Perfusion of the hind legs of the frog. The inflow cannula is in the aorta just above the bifurcation. The outflow cannula is in the anterior abdomina vein. Pilocarpine is added to the stock Ringers in the pressure bottle.

upon the capillaries. It is well known that it is impossible to demonstrate the dilator action of other drugs thought to act on capillaries by perfusion of the vessels of the frog, whereas the response to smooth muscle drugs such as the nitrites is maintained for long periods.

No reason is seen for ascribing the response to pilocarpine to an action upon the true sympathetics, as has been suggested recently (20). There is no experimental evidence for such a view, and as an hypothesis it does not clarify the situation.

III. — Conclusions.

The problem stated at the beginning of this paper was to determine the response of the smooth muscle of the blood vessels to pilocarpine. This was done (1) to study the response of a mechanism not having a nervous control of the type ordinarily believed to be stimulated by pilocarpine; (2) to discover whether there existed smooth muscle which was not stimulated to a motor type of response by pilocarpine. The results reported in the literature as well as those obtained here justify conclusions on both points. The blood vessels respond with a considerable degree of delicacy to the intravenous or intra-arterial injection of pilocarpine, in spite of the fact that they are not so far as at present known under the control of the nervous mechanism through which pilocarpine is commonly supposed to act. This response is in all probability due to the smooth muscle present. Those procedures which lessen the tone of the vascular smooth muscle, such as immediate section of the nerves, lessen the dilator response. Dilatation occurs on perfusion of the vessels of the legs of the frog, which method has not been used successfully to demonstrate the dilator action of drugs thought to act on the capillaries. There is an increase in pulse volume during the dilator action produced by the intra-arterial injection of pilocarpine. Large doses of pilocarpine produce constriction of vascular smooth muscle.

The existance of this case of smooth muscle relaxed by pilocarpine makes impossible any generalization that « pilocarpine stimulates smooth muscle », just as the exceptions pointed out by Edmunds in the earlier papers of this series (21), make the old generalization that « pilocarpine stimulates the endings (or myo-neural junction, or receptive substance) of the cranio-sacral autonomic nerves » unsatisfactory.

BIBLIOGRAPHY.

1. ROTH : *Arch. Intern. de Pharm et de Thérap* , 1923, XXVII, 333.
2. CARLSON and LUCKHARDT : *Amer. Jour. Physiol.*, 1921, LVII, 299.
3. BERCOVITZ : *Amer. Jour. Physiol* , 1922, LX, 219.
4. HUNT : *Amer. Jour Physiol.*, 1918, XLV, 254
5. KOBERT : *Arch. f exp. Path. u. Pharm* , 1886, XXII, 77
6. BRODIE and DIXON : *Jour. Physiol.*, 1904, XXX, 476.
7. DIXON : *Jour. Physiol.*, 1903, XXX, 97.
8. BEREZIN : *Arch f gesam. Physiol.*, 1914, CLVIII, 219
9. BAEHR and PICK : *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1913, LXXIV, 65.
10 DIXON and HALLIBURTON : *Quart. Jour. Exp Physiol* , 1910, III, 315
11. FRÖHLICH and PICK : *Arch. f. exp. Path u Pharm.*, 1913, LXXIV, 107.
12. AMSLER and PICK : *Arch. f gesam Physiol.*, 1919, LXXXV, 61.
13. LANGLEY : *Journ Anat and Physiol.*, 1875 X, 109.
14 DALE and RICHARDS : *Jour. Physiol.*, 1918, LII, 110.
15. RANSON and WIGHTMAN : *Amer. Jour. Physiol.*, 1922, LXII, 392.
16 HOOPER, SMITH, BELT and WHIPPLE *Amer Jour. Physiol.*, 1920, LII, 215.
17. SICCARDI and LOREDAN : *Arch. di Fisiol* , 1914, XII 193.
18. HOOKER : *Amer. Jour. Physiol.*, 1920, liv. 30.
19. BAYLISS : *Jour. Physiol* , 1900, XXVI, 173
20. SOLLMANN : *Physiol. Rev*, 1922, II, 479.
21. EDMUNDS : *Jour. Pharm. Exper. Therap* , 1920, XV, 201

STUDIES IN MORPHINISM

by

Dr. J. KOOPMAN, THE HAGUE (HOLLAND)

It seems that during the last ten years morphinists are increasing in number. Many countries, without strict pharmaceutical laws, have found it necessary to make new laws against the selling of opium and morphine. I myself observed within a year 3 cases of morphinism. As the study of the literature did not answer the problems I put myself, I took up experimental work. In this paper the clinical side of the question will not be mentioned and I shall only discuss the pharmacological problems. A short review of the most important articles may proceed.

A. — Litterature.

A small review on the history of morphinism has been written by BOLTEN (1). One of the first important pharmacological papers, in which the previous litterature has been quoted, has been written by SCHRÖDER (2). He specially describes the acute symptoms caused by morphine.

In the same year however, experiments on acute as well as on chronical intoxication with morphia have been described by MARMÉ (3). He studied the excretion of the alcoloid with urine and feces. His conclusions are of less importance as his methods were not very exact. A remarkable fact was described by him. When he regularly injected small quantities of morphia in dogs, the same symptoms were seen as in morphinists after withdrawal of the drug (nausea, vomiting, diarrhea, feeble pulse, low bloodpressure, collapse, etc.)

---

(1) G. C. BOLTEN. Geschiedkundige bijzonderheden aangaande morphinisme en cocaïnisme. *Ned. Tijdschr. v. Geneesk.*, 1923 (II), p. 1670.

(2) W. VON SCHROEDER. Untersuchungen über die pharmakologische Gruppe des Morphins. *Archiv. für exp. Pathol. und Pharmakol.*, 1883, Vol. 17, p. 96.

(3) W. MARMÉ. Untersuchungen zur akuten und chronischen Morphine vergiftung *Deutsche med. Wchnschr.* 1883, No 14.

These symptoms disappeared when the drug was injected in larger quantities. MARMÉ stated that the drug was always found in the urine. This last statement was not confirmed by BURKART (1). In his, from a clinical standpoint, highly important paper, he states that morphine is excreted in a combination with some substance of the body, and that therefore in the majority of cases no morphine is detected in urine.

SIMANOWSKY and SCHOUMOFF (2) studied the influence of morphine on metabolism. They worked with the mehod of NENCKI and SIEBER. These last authors inject a small quantity of benzene and determine the amount of phenylsulphuric acid, excreted in urine. When metabolism is decreased the excretion of phenylsulphuric acid would be absent or largely decreased. SIMANOWSKY and SCHOUMOFF found the contrary of what they expected: morphine increased metabolism.

Though a clinical study, an article of BALL (3) is of some importance. He observed a morphinist who died 12 days after the withdrawal of the drug. A post mortem examination was carefully carried out. Fatty degeneration was found in the heart, but though most organs were examined histologically, no other changes were observed. A very remarkable article was published by JAMMES (4). He described a cat and two monkeys, who were addicted to inhaling the opium-fume of their masters. It would be important to know, whether these observations have been confirmed.

TAUBER (5) described the first really useful method for the estimation of morhin in blood and other floods. He stated, confirming the work of BURKART, that only an extremely small part of the morphine is excreted unchanged into the urine. He also maintained that an important part of the injected drug is excreted with the stools by the gastro intestinal tract.

In 1899 the classical work of FAUST (6) is published. He showed that during chronical morphinintoxication, the organism becomes capable of changing or destroying the drug. FAUST worked with the above mentioned method of TAUBER. He proved that, even when the

(1) BURKART. Ueber Wesen und Behandlung der chronischen Morphiumvergiftung. *Volkmann's Vorträge*, N° 237.

(2) N. SIMANOWSKY and C. SCHOUMOFF. Ueber den Einfluss des Alkohols und Morphiums auf die physiologische Oxydation. *Pflügers Archiv*, 1884, Vol. 33, p. 251.

(3) B. BALL. Des lésions de la morphinomanie et de la présence de la morphine dans les viscères. *L'Encéphale*, 1878, p. 641.

(4) JAMMES. Quelques cas de morphinomanie chez des animaux. *Annales de médecine vétérinaire*, 1887, N° 8.

(5) E. TAUBER. Ueber das Schicksal des Morphins im tierischen Organismus. *Archiv. f. exp. Pathol. und Pharmakol.*, Vol. 27, p. 336.

(6) E. S. FAUST. Ueber die Ursachen der Gewöhnung an Morphin. *Archiv* f. *exp. Pathol. u. Pharmakol.*, Vol. 44, p. 217.

quantities of injected morphium rapidly rose, the quantities of morphin in stool or in organs (with the exception of the alimentary tract) gradually diminished. He saw cases in whom 2—2 ½ gram morphine were given daily, in whom no trace of the drug could be detected in the stools.[4]

Like all modern medical problems morphinomania has been considered from a serological viewpoint. I leave out quite a number of articles to quote only a serological study from MARIKOWSKY (1). This author tried to immunisate rabbits by gradually increasing quantities of morphine. He succeeded to accustom the animals in 28—42 days to 0.32 gram morphin on 1 KG. animal. Then he tried to inject in rabbits at once a fatal dose, but mixed with a quantity of KM_nO_4, sufficient to destroy nearly the complete dose of poison, imitating thus a technic of Calmette in immunisating against snakepoison. Gradually the quantity of KM_nO_4 added to the poison, was lowered. In this way the author succeeded in accustoming one rabbit in 19 days to 656 milligram of morphine pro K.G. animal. In dogs it took a very long time (± 500 days) to accustom the animals to 210—230 milligram of drug pro K.G. The serum of these dogs and rabbits was tried on guinea pigs. The author observed, that guineapigs could be injected with larger doses of morphin when they got the serum at the same time ; he believes also to have cured morphinistic dogs with his serum. In man his results however were nihil.

The same author (2) tried to prove that morphine forms antibodies. His technic, specially the fact that nearly no controls with normal serum have been carried out, does not seem to be sufficient to allow such a conclusion.

BONANNO (3) has written an interesting study of the influence of morphine on the blood. He found that it decreases the resistence of the erythrocytes in vivo. The drug does not act in vitro.

BONANNO believes that this action is due, not to the drug itself, but to its compound, circulating in the body.

The above mentioned experiments of FAUST have been repeated by RÜBSAMEN (4) with a new technic of estimating morphine and have been entirely confirmed. ALBANESE (5) has taught us some details as

---

(1) G. MARIKOWSKY. Immunisatios es serotherapeutkus kisézletek morphium mal szemben. *Orvosi Hetilap*, 1906, p. 724.

(2) G. MARIKOWSZKY. Immunisierungs und serotherapeutische Versuche dem Morphium gegenüber, *Zentralbl. f. Bakteriologie*, 1907, Vol. 43, p. 494.

(3) G. BONANNO. Ricerche sperimentali intorno all' influenza della morfina sulle resistenze dei globuli rossi. *Gazetta degli ospedali*, 1908, N° 86.

(4) W. RUBSAMEN. Experimentelle Untersuchnngen über die Gewöhnung an Morphin. *Archiv. f. experiment Pathol. u. Pharmak.* Vol. 59, p. 227.

(5) M. ALBANESE. Beiträge zur Kenntnis des Verhaltens und des Schicksals des Morphins bei der Morphinsucht. *Zentralbl. f. Physiologie*, Vol. 23, N° 8.

to the mechanism of morphinism. He found that when morphine is added to a pap of normal dogsliver, some hours later the quantity of morphine has not changed. It is the same with the liver from a dog used to large quantities of morphine. When however the liver is taken from a « morphinistic dog » some days after the withdrawal of morphine, large quantities of morphine are quickly destroyed by the pap. We shall see that quite recent experimental work has proved the highly important role of the liver in morphinomania.

The same author (1) has repeated these experiments with other organs with the same result (kidney ; muscle).

In 1910 FRENKEL (2) studied the distribution of morphine in the body of the frog. He injected frogs subcutaneously with morphine and observed that the drug was excreted extremely slowly (it took a week to eliminate 60 %) by the alimentary tract. No morphine was found in urine. Two hours after the injection the blood was free from the alcaloid. Morphine was stored into liver and muscles in small quantities and not at all in the brain. The excretion of morphine is raised with the outer temperature. MELTZER (3) found that in frogs, after ablation of the heart, morphine is still more active then in normal unoperated animals.

The problem of morphinism has been studied experimentally by DORLENTCOURT (4, 5). In his first article he describes a technic for the estimation of small quantities of the drug (3 milligram in 250 cM^3 of urine). He injected rabbits with morphine and observed that about 4 % of the total amount was excreted by urine. The excretion started one hour after the injection, reached its maximum after 2—10 hours and never took longer as 72 hours. In the second publication he states how the liver of animals, addicted to morphia, destroys more morphine then normal organs and confirms in this way the work of ALBANESE.

During the last years the morphine-problem has touched the field of endocrinology. AUER and KLEINER (6) found that after partial removal of the pancreas, morphine produces another glycaemic

(1) M. ALBANESE. Beitrag zur Kenntnis des Verhaltens des Morphins bei Tieren die an dessen Wirkung gewöhnt waren. *Arch. d. Farmacol. sperimentale*, 1909, Vol. 8, p. 307.

(2) FRENKEL. Ueber des Verhalten des Morphins im Froschorganismus. *Archiv. f. exp. Path. und Pharmak.* 1910, Vol. 63, p. 331.

(3) MELTZER S. J. Ueber Verteilung und Wirkungen von gelösten Substanzen bei entherzten Fröschen. *Zentralbl. f. Physiol.*, 1911, Vol. 25, p. 49.

(4) H. DORLENTCOURT. Etude sur l'elimination urinaire de la morphine injectée à l'animal neuf. *Comptes rendus acad. sciences* Vol. 156., p. 1338.

(5) H. DORLENTCOURT. Etudes sur la destruction in vitro du chlorhydrate de morphine par les organes des animaux accoutumés et non accoutumés. *Comptes rendus soc. biolog.* Vol. 74, p. 805.

(6) J. AUER and I. S KLEINER. Morphine hyperglycaemia in dogs with experimental pancreatic deficiency. *Journal of exp. Medicine*, 1918. Vol. 27, p. 49.

reaction as in normal animals. They advice the injection of morphine with bloodsugarestimations as a way for detecting latent or beginning diabetes. Really EPSTEIN (1) has tried this in clinical medicine, though with very meagre result.

MILLS (2) tried to study the influence of morphine by another technic. He ablated a part of the thyroid in rabbits, guinea pigs and rats; when the animals were cured from the treatment, morphine was injected for some time. At the end of the injection, the animal was killed and the piece of thyroid was compared with the histological picture of the piece that had been previously ablated. Morphine appears to decrease the activity of the thyroid, probably as a result of the lessened metabolism ((see the above mentioned study of SIMANOWSZKI and SCHOUMOFF). The work of MILLS has been beautifully confirmed by experiments of HILDEBRAND (3) who found that the results of thyroidectomy and chronic administration of morphin show many analogies. Administration of thyroid increased the sensibility for morphine.

LEWIS (4), quoting papers of previous authors, shows that dogs, rats and frogs possess a greater sensitiveness against morphine after removal of the adrenals.

GOTTLIEB (5) believes, that administration of thyroid diminishes the destruction of morphin in the body. Therefore morphin is more dangerous to animals who ingest thyroid as to their controls. According to OLDS (6) the fatal dose of morphium is the same in normal animals before and after thyroidectomy.

Finally an article of SOLLIER and MORAT (7) must be mentioned. They believe that in morphinomania the liver suffers most. They prove this by Widal's « crises hemoclasiques ». As however the importance of this symptom is not all generally accepted, this statement may not be taken as absolutely certain.

---

(1) A. A. EPSTEIN. The application of the Auer-Kleiner morphinetest in human diabetes. *Proc. Society Experim Biology*, 1918, Vol. 15, p. 89.

(2) C. A. MILLS Effects of external temperature, morphine, quinine and strychnine on thyroid activity. *Americ-Journal Physiology*, 1918, 46, 329-239.

(3) F. HILDEBRAND. Ueber Veränderungen des Stoffwechsels nach chronischer Morphinzufuhr. *Archiv f. exper. Path. und Pharmakol.*, 1922, Vol. 92, p. 68.

(4) J. T. LEWIS. Les surrénales et l'intoxication par la morphine. *Comptes rendus Soc. biol.*, 1921, Vol. 85, p. 1214.

(5) R. GOTTLIEB. Experimentelles zur Theorie des Morbus Basedowi.*Deutsche med. Wochenschrift*, 1911 (23 November)

(6) W. H. *Olds*. The effects of thyroidectomy on the resistance of rats to morphine poisoning. *American Journal of Physiology*, Vol. 26, p. 354.

(7) P. SOLLIER and D. MORAT. De l'épreuve de l'hémoclasie digestive chez les morphinomanes au cours de l'intoxication et de la désintoxication. *Presse médicale*, 1923, N° 3.

B. – Experimental work.

In the review of literature I omitted many highly important publications, who are only dealing with the pharmacological properties of morphine. In fact I only tried to quote those articles, which are of some importance as to the problem of morphinomania.

This literature is rather confused and contains many contradictions. It allows us however to conclude that it is probable that in morphinomania metabolism has undergone changes and that the function of liver and thyroid (perhaps also of the adrenals) is abnormal.

Though I am not discussing a clinical topic, I may shortly mention that clinical medicine also sustains the view that in morphinomania there exist endocrine disorders. The, often absolute loss of sexual desires makes us believe that there may be something wrong with the gonads. For the study of the problem I have used following methods.

I. In endocrine diseases sugar-metabolism is often abnormal. I therefore studied the bloodsugar in the different stages of morphinomania.

II. The blood undergoes the influence of the endocrine organs I therefore studied.

{ haemoglobincontent
bloodpicture
number of cells
catalase index
viscosity.

III. In normal individuals there exists a difference between the sugar in venous and arterial blood. This difference could perhaps be considered as an index of « tissue activity ». I have carried out many experiments (not yet published) on this tissue activity. It would be interesting to esteem it in morphi nomania.

IV. The influence of morphinomania on the structure of endocrine organs.

I have to apologize for working only with rabbits. This work (as all my experimental work) was carried out in my small private laboratory on my own charge.

I. Sugarmetabolism in morphinomania.

I shall not quote any article from the tremendous literature on this topic.

In four rabbits I esteemed the bloodsugar on the empty stomach. As however it is extremely difficult to know when a stomach of a rabbit is empty they were examined after 2 days fasting. The estimations were made with Bang's micromethod.

Then the animal got a quantity of glucose by means of a small

(1) They will be published in Revue française d'Endocrinologie 1924 N° 2.

catheter and the bloodsugar was estimated every 10 minutes. The same was done now and then during an increasing administration of morphine.

Rabbit A. — Male, weight 2800 gram. Bloodsugar on the empty stomach 0.09 % (1) 15 gram glucose in watery solution are injected through a sonde into the stomach.

	Blood-sugar.	After 14 days morphine	After 6 weeks morphine	After 3 months morphine	2 days after withdrawal
2 days fasting	0.09	0.07	0.07	0.06	0.07
10 minutes after injection	0.10	0.09	0.06	0.07	0.08
20 minutes	0.12	0.12	0.07	0.07	0.07
30 minutes	0.12	0.12	0.08	0.07	0.08
40 minutes	0.14	0.12	0.10	0.08	0.09
50 minutes	0.16	0.14	0.10	0.08	0.08
60 minutes	0.16	0.17	0.11	0.10	0.10
90 minutes	0.20	0.21	0.13	0.10	0.09
2 hours	0.22	0.21	0.12	0.11	0.11
3 hours	0.22	0.19	0.15	0.11	0.09
4 hours	0.18	0.16	0.12	0.12	0.11
5 hours	0.12	0.09	0.14	0.12	0.11
6 hours	0.07	0.08	0.14	0.11	0.12
7 hours	0.08	0.09	0.16	0.12	0.11

This rabbit got during 14 days 20 milligram morphine daily subcutaneously injected ; then during 14 days 30 milligram ; the next fortnight 40 milligrams was given and then, as highest dose, 50 milligram daily.

After sudden withdrawal the animal was restless, did not eat (during the ingestion of morphine appetite was good) and had diarrhea.

If we wanted to compare this bloodsugarscheme to one, known from clinical medicine, we would think of myxedema or at least hypothyroidism.

As in all experiments the result was the same. I shall only relate one experiment more.

Rabbit B. Weighed 3600 gram, male. It got during 2 weeks 30 milligram morphine daily ; then during the next 2 weeks 40 milligram was injected ; durlng the *5th* and *6th* week I gave 50 milligrams

(1) For experimental literature see IVAR BANG. *Der Blutzucker. Wiesbaden.* 1913

and went till 60 milligrams. Here no withdrawal was tried ; the animal was killed after the last bloodsugar-estimation. Here also 15 gram of glucose was given.

	Blood-sugar	After 2 weeks morphine	After 4 weeks morphine	After 6 weeks morphine
After 2 days fasting	0.11	0.13	0.07	0.08
10 min. after glucose	0.11	0.12	0.08	0.08
20 minutes	0.12	0.14	0.08	0.07
30 minutes	0.12	0.14	0.08	0.08
40 minutes	0.15	0.15	0.09	0.08
50 minutes	0.15	0.15	0.09	0.09
60 minutes	0.17	0.18	0.10	0.08
90 minutes	0.19	0.18	0.12	0.11
2 hours	0.23	0.18	0.12	0.11
3 hours	0.24	0.11	0.11	0.12
4 hours	0.24	0.19	0.12	0.11
5 hours	0.19	0.19	0.11	0.12
6 hours	0.14	0.18	0.14	0.14
7 hours	0.09	0.17	0.12	0.12
8 hours	0.10	0.15	0.14	0.12

From this tables some conclusions may be drawn. In morphinomania sugarmetabolism shows a marked change. The bloodsugar on the empty stomach is lower as normally. The alimentary rise goes much slower and it takes a very long time before the original quantity of bloodsugar has been reached again.

This is still more remarkable because one or a few morphine-injections seem to cause a hyperglycaemia.

The bloodsugar in morphinomania shows perfectly the same tracing as in hypothyroidism.

II. The Blood in morphinomania. (1)

In all rabbits, every fortnight, the blood was examined. Haemoglobine-estimations were made with Sahli's method, white and red corpuscles were counted with the Thoma-Zeiss apparatus, the blood-picture was studied after Giemsa-staining, the viscosity was measured with Determanns apparatus. The catalase-index was studied with van Thienen's technic. I shall quote here the findings in the two rabbits mentioned above.

(1) For literature on blood and the endocrines see : PERRIN and HANNS. *Les sécrétions internes. Leur influence sur le sang.* Paris, 1923.

For literature on normal blood of the rabbit : KLIENEBERGER und KARL. *Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere.* Leipzig, 1912.

		14 days morphine	6 weeks morphine	3 months morphine	2 days withdrawal
Haemoglobin	51	50	46	46	48
Red corpuscles	5100000	4900000	4500000	4500000	4800000
White corpuscles	7100	7300	7400	7400	7200
Large lymphocytes ...	9 %	11 %	9 ½ %	11 %	10 %
Daughter lymphocytes	40 %	36 %	41 %	35 %	41 %
Polynuclear cells	45 %	50 %	43 %	52 %	40 %
Eosinophile cells	2 %	0.5 %	1 ½ %	— %	4 %
« Mastzelle »	0.5 %	0.5 %	2 %	— %	2 %
Mononuclear cells	2 %	1 %	2 %	0.5 %	1 ½ %
Transitionals.........	1 ½ %	1 %	1 %	0.5 %	1 ½ %
Viscosity blood (citrated)	4.5	4.6	5.3	6.0	5.9
Viscosity serum	1.8	1.9	2.4	2.8	2–8.40
Catalase	26.40	20.10	20.30	20.40	20.40

In the second rabbit I found the following values.

		2 weeks morphine	4 weeks morphine	6 weeks morphine
Haemoglobin	53.4	50	52	48
Red corpuscles	5.600.000	5.100.000	4.700.000	4.500.000
White corpuscles	6900	6400	6200	6200
Large lymphocytes	8 %	11 %	10 %	8 %
Daughter lymphocytes	30 %	32 %	40 %	38 %
Polynuclear cells	54 %	50 %	44 %	50 %
Eosinophile cells	3 %	2 %	3 %	3 %
Mastzelle	1 %	1 %	2 %	—
Mononucleair cells	2 %	3 %	½ %	1 %
Transitionals	2 %	1 %	½ %	—
Viscosity citrated blood	4.1	4.4	7.0	7.7
Viscosity serum	1.6	1.9	2.8	3.
Catalase	20.10	20.10	20.10	20.20

From these tables we conclude that a regular variation in the bloodpicture, the number of cells, the quantity of haemoglobin, the catalase are not caused by morphine.

This increased viscosity is also a symptom of a diminished metabolism as seen in hypothyroidism. To what it is due, is unknown. The quantity of corpuscles remains unchanged ; the quantity of proteins however increased, as I observed when controlling with the refractometer.

The second rabbit showed a protein quantity as estimated with the refractometer of

	After 2 weeks	After 4 weeks	After 6 weeks
7.504	7.982	8.946	8.267

In chronic morphiumpoisoning the protein quantity of the serum is increased. Probably a hypothyroidism is the cause, as is proved by the work of DEUSCH (1), HELLWIG and NEUSCHLOSS and others.

III. Tissue-activity.

I stated allready that it would be of great importance to know the chemical differences between arterial and venous blood as this could give us an idea of the metabolism of tissues.

It would be interesting to estimate all chemical compounds (proteins, lipoids, sugar, ureum, etc.) of the blood : this work is extremely complicated and wants a much bigger laboratory and much more time as I, as practical medical man, could dispose of. I therefore only studied the arterial and the venous bloodsugar. CHAUVEAU knew perfectly well, that arterial blood of horses or dogs contains more sugar as venous blood. This statement has been denied by many investigators. As BANG rightly maintains in his book « Der Blutzucker » these statements are of little value, as they are made on a moment, when no exact methods for the estimation of bloodsugar were known.

Without quoting any literature (this may be found in Bang's book) I shall only relate my own results.

In two rabbits, blood was taken from the jugularvein and from the carotis by punction. Enough blood was taken (6-8 cM^3) to allow 2 estimations with Bang's method and 2 estimations with MAC LEAN's technic.

Without exception a difference of 0.03-0.05 was found. *Rabbit c.* Male 3400 gram.

During 2 weeks 30 milligrams morphine were given, then followed 2 weeks with 40 milligrams and at last 50 milligrams were given.

(1) G. Deusch. Serumkonzentration und Viskosität des Blütes bei Myxoedem *Deutsches Archiv. f. klin. Medizin*, 1920, Vol. 134, p. 342.

The average sugaramounts were :

		Ater 2 weeks	After 4 weeks	After 6 weeks
Arterial sugar	0.14	0.13	0.10	0.09
Venous sugar	0.10	0.10	0.09	0.08

Rabbit D. female. weight 4100 gram.

The animal got during a fortnight 40 milligram, then 50 milligram at last 60 milligram daily.

		After 2 weeks	After 4 weeks	After 6 weeks
Arterial sugar	0.12	0.12	0.09	0.08
Venous sugar	0.08	0.09	0.08	0.08

From this it may be concluded that in morphinomania the activity of the tissues diminishes more and more.

In experiments, not yet published, the thyroid was removed in rabbits. with perfectly the same result, the disappearance of the difference between the quantity of sugar in venous and arterial blood. This is not exclusively seen in athyroidism ; I found it also, though with hyperglycaemia, in cases of diabetes.

IV. Anatomical findings.

Though the anatomical findings ought to be of the greatest interest, I have not been able to carry out extensive research-work in this field. Only rabbit B was killed after three months of morphine administration. The post mortem examination was carried out at once after death.

No changes were found in the different organs, neither microscopically nor macroscopically.

An exception must be made for the pituitary, the thyroid and the testicles.

The liver and the adrenals did not show histological changes.

In the *thyroid* there were less vesicles and less colloid as normally. The vesicular epithelium was still much flatter as in normal circumstances. There was much proliferation of connective tissue.

In the pituitary the connective tissue in the pars intermedia seemed increased. In the pars anterior the number of chromophobe cells was increased.

In the testicles the number of LEYDIG's cells seemed small. The spermatogeneous tissue showed little symptoms of activity. The number of interstitial cells, when compared with normal testicles was small.

C. — Conclusions.

Morphinomania is a metabolic disease.

Many of it sympoms may be explained as hypothyroidism (sugar-metabolism, viscosity of the blood, tissue-activity).

The pathological findings sustain our view, that chronic morphin poisoning attains the thyroid. In morphinomania metabolism is retarded. It will be of great interest to study gasmetabolism in experimental morphinomania.

These experiments have proved to be of clinical importance as I shall point out in another clinical article.

ISTITUTO DI FARMACOLOGIA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PADOVA.
DIRETTORE L. SABBATANI.

AZIONE FARMACOLOGICA DEL SOLFURO DI ANTIMONIO COLLOIDALE

di

E. MENEGHETTI.

I. — Introduzione.

Alle nuove fortune della terapia antimoniale, che seguirono le ricerche di PLIMMER e THOMSON (1) del 1907, le combinazioni solforate dell'antimonio non furono partecipi.

E' pur vero che la loro scarsa solubilità, l'assorbimento variabile e incerto, non possono aver invogliato i ricercatori allo studio dell' azione farmacologica e terapeutica. Ma è anche da rammentare come tra gli antimoniali più largamente sperimentati si trovino il triossido d'antimonio in sospensione zuccherina, o gommosa, o oleosa (trixidina) (2), e l'antimonio metallico (3) sospeso o in olio (metoleina), o in soluzione fisiologica (con quest'ultimo un solo autore (4) riferisce d'aver fatto nell'uomo 1400 iniezioni endovenose).

Non si comprende pertanto per qual ragione non si sia pensato al trisolfuro di antimonio colloidale, facile a ottenersi, a conservarsi, a sterilizzarsi. Per verità, che io sappia, un solo autore ha trattato di esso: il ROGERS (5) il quale avendo osservato in tre esperienze sui colombi che il solfuro d'antimonio colloidale non sembra affatto tossico, lo impiegò, e pare con buon esito, nella cura del Kala-Azar.

Sembra perciò lecito il concludere che l'azione farmacologica del solfuro d'antimonio colloidale è quasi sconosciuta: per certo non fu studiata nei suoi complessi fattori chimici e fisico-chimici. Per stabilire la varia importanza di tali fattori, venne compiuto il presente lavoro; al quale mi indusse anche il desiderio di estendere ricerche da tempo intraprese sul gruppo dell'arsenico, di contribuire allo studio dei solfuri colloidali; che si va facendo in laboratorio; di mettere in luce nuovi fatti per la conoscenza dell'azione farmacologica dei colloidi minerali; argomento quest'ultimo del quale mi occupo da qualche anno.

L'azione farmacologica di un colloide è strettamente legata alle sue caratteristiche fisiche, fisico-chimiche, chimiche. Questo intimo legame fu messo in piena luce per taluni colloidi, ad esempio per il solfuro d'arsenico (6) ; e rende necessaria, per chi non voglia limitare lo studio dell'azione farmacologica a una semplice registrazione di modificazioni funzionali e istologiche, la conoscenza di quelle caratteristiche : grado di dispersità, stabilità, solubilità, ossidabilità ecc.

Che il grado di dispersità possa influire sull'azione farmacologica è certissimo (7). In generale potremo dire che esso manifesterà questa influenza fino a quando il colloide introdotto nell'organismo rimane allo stato di sol ; e potrà appunto influire sulla rapidità della diffusione, sulla profondità della penetrazione negli organi, sulla distribuzione più o meno uniforme nei tessuti ; in breve sul modo di ripartizione nell'organismo. E ancora poichè dal grado della dispersità dipende la maggiore o minor estensione della superficie di contatto con i liquidi organici, è chiaro come esso debba influire sulla rapidità del passaggio dalla fase colloidale a quella liquida e da questa eventuamente ad altre forme chimiche. Ma se il colloide nell'organismo passa dalla fase di sol a quella di gel e poi a fase solida amorfa (come in genere fanno i solfuri colloidali), ogni influenza diretta del grado di dispersità, non appena avvenuto il passaggio, viene a cessare : rimane solo una azione indiretta dipendente dai punti istologici nei quali il cambiamento è avvenuto. L'influenza del grado di dispersità pertanto è notevole nel caso di colloidi così stabili che il passaggio da fase dispersa colloidale a fase solida granulare si produce molto lentamente o non avviene affatto ; è piccola o addirittura nulla quando il mutamento di fase anzidetto è assai rapido.

Sia nella fase dispersa, che in quella granulare amorfa, pare poi certo che l'azione farmacologica sia essenzialmente dovuta alle forme chimiche solubili che da quelle fasi si vanno svolgendo (8).

Nell'interpretazione delle ricerche che seguono mi richiamerò a queste considerazioni generali, le quali si fondano su risultati sperimentali ormai numerosi e ottenuti con svariati colloidi ; e mettono pure in evidenza come sia importante conoscere il grado di dispersione, la resistenza agli agenti precipitanti di un colloide ; e ancora la solubilità ; la ossidabilità, la possibilità d'una data sostanza e nella fase colloidale e in quella amorfa solida, di passare nell'organismo a nuove forme chimiche.

Per questo appunto, prima di intraprendere le esperienze sugli animali, ho fatto alcune ricerche di indole fisica, fisico-chimica, chimica, sulle soluzioni colloidali di solfuro d'antimonio.

* * *

2. — Studio delle soluzioni colloidali adoperate.

a. Preparazione. — Si può preparare il Sb_2S_3 colloidale nel modo più semplice, trattando con H_2S una soluzione acquosa di Sb_2O_3 (SCHULZE (9)).

$$Sb_2O_3 + 3H_2S = Sb_2S_3 + 3H_2O.$$

Ma per la piccola solubilità del triossido di intimonio (1 in 10500 a 15° secondo SCHULZE) si ottengono in tal modo soluzioni colloidali molto diluite.

SCHULZE ottenne soluzioni più concentrate per azione del solfidrico su soluzioni acquose di tartaro emetico :

$$(SbO.\, C_4H_4O_6K)_2.\, H_2O + 3H_2S = Sb_2S_3 + 2C_4H_4O_6HK + 3H_2O$$

Anche con questo metodo non è possibile avere soluzioni molto concentrate di Sb_2S_3 colloidale.

SCHULZE scrive appunto che solo con soluzioni al 0,5 % di tartaro emetico, non si ottiene alcun precipitato per azione del solfidrico ; con più alte concentrazioni il solfuro d'antimonio precipita.

La concentrazione più alta di Sb_2S_3, ottenuta da SCHULZE è pertanto di g. 0.253 %.

Che non si possa sorpassare un determinato limite nella concentrazione del tartaro emetico si comprende : il solfuro di antimonio colloidale è assai sensibile all'azione precipitante degli elettroliti ; e il colloide che si forma in soluzione di tartaro emetico di concentrazione superiore al valore limite, passa rapidamente dalla fase dispersa, a quella di gel, e a precipitato amorfo.

Tuttavia mi è stato possibile ottenere soluzioni colloidali di Sb_2S_3 stabili, a concentrazioni più elevate, pur partendo sempre da H_2S e da tartaro emetico.

E' noto come pur impiegando gli stessi reagenti, il colloide che ne risulta può avere caratteri diversi, a seconda della modalità con la quale si effettua la reazione.

Con tartaro emetico ed acido solfidrico, potremo ottenere del Sb_2S_3 colloidale in tre modi :

a = facendo gorgogliate del gas solfidrico in una soluzione di tartaro emetico (SCHULZE).

b = aggiungendo dell'acqua solfidrica a una soluzione di tartaro emetico.

c = aggiungendo una soluzione di tartaro emetico a dell'acqua solfidrica. (1)

Mentre seguendo il metodo indicato in *a* e in *b* non è possibile ottenere soluzioni di Sb_2S_3 colloidali a concentrazione maggiore di quella indicata come massima di SCHULZE; procedendo come è detto in *c* ho preparato soluzioni più concentrate, limpide, stabili, ad alto grado di dispersità. Ciò risulta dalla Tab. I.

(TABELLA I, s. p. 35).

Che seguendo tale metodo si possano ottenere soluzioni più concentrate e più disperse, si può intendere, richiamando altri fatti noti in chimica colloidale.

a e *b* differiscono per il diverso stato fisico del solfidrico, ma nei due casi i primi granuli colloidali si formano in una soluzione di tartaro emetico che viene poi gradualmente sostituito, molecola per molecola, da tartrato acido di potassio (2).

Con *a* e con *b* pertanto il colloide fin da principio si va formando in presenza della massima concentrazione di elettroliti precipitanti. Con *c* i primi granuli colloidali si ottengono in soluzione solfidrica che va diminuendo di concentrazione, mentre si forma una soluzione a mano a mano più concentrata di cremortartaro. Ma il solfidrico è poco dissociato, ha un'azione precipitante assai scarsa: SCHULZE appunto aveva osservato come le soluzioni colloidali di Sb_2S_3 si mantengano stabili, anche in un forte eccesso di solfidrico. Si può dire pertanto che i primi granuli del colloide si formano in assenza di elettroliti a forte azione precipitante.

Con *c* il colloide viene dunque a subire delle azioni precipitanti che da un valore minimo vanno gradualmente a un valore massimo;

---

(1) Nei tre casi un limite alla concentrazione del colloide, potrebbe essere rappresentato dalla solubilità del tartrato acido di potassio che si forma nella reazione. Secondo *Chaucel* (10) a 15° 100 di acqua sciolgono g. 0,453 di cremortartaro. Si potrebbe pertanto arrivare a una concentrazione massima di Sb_2S_3 di circa g. 0,400%, senza che il tartrato acido precipiti.

In *b* e in *c* un altro limite è certamente posto dalla solubilità in acqua del gas solfidrico. A 15° la solzione satura ne contiene g. 0,457 % (11). Mescolando pertanto volumi uguali di soluzione di tartaro emetico e di acqua solfidrica satura, potremo ottenere nella supposizione (non esatta, come verrà poi detto) che tre molecole di H_2S con due di tartaro emetico diano origine a una molecola di Sb_2S_3; una concentrazione massima di g. 0,783 %.

(2) La concentrazione finale di cremortartaro sarà in *a* stechiometricamente dentica e in *b* (se si mescolano volumi uguali di soluzioni) la metà, di quella iniziale di tartaro emetico. Per ottenere con *b* una determinata concentrazione di Sb_2S_3 bisogna partire da una soluzione di tartaro emetico doppia di quella che sarebbe inecessaria con *a*; il che è un evidente svantaggio. Pur tuttavia le soluzioni ottenute con *b*, forse in ragione del diverso stato fisico del solfidrico, sono più limpide e più disperse che non quelle ottenute con *a*.

TABELLA I.

Esperienza	VENGONO MESCOLATE			SI OTTENGONO		RISULTATO.
	Acqua solfidrica satura cm^3	Soluz. di $K.OSbC_4H_4O_6 + \frac{1}{2}H_2O$ al %	Soluz. di $K.OSbC_4H_4O_6 + \frac{1}{2}H_2O$ cm^3	Sb_2S_3 g. %	$KHC_4H_4O_6$	
a	b	c	d	e	f	g
I*a*	100	0.500	100	0,1265	0,1415	Soluzione colloidale, stabile, limpida, trasparente, color rosso-rubino. Fenomeno di Tyndall presente.
II*a*	»	1.000	»	0,2530	0,2830	Soluzione colloidale, stabile, limpida, trasparente, color rosso-rubino più intenso che non nella soluzione I*a*. Tyndall presente.
III*a*	»	1.200	»	0,3036	0,3396	Soluzione colloidale stabile, limpida, trasparente, color rosso-rubino più intenso che non nelle soluzioni precedenti. Tyndall presente.
IV*a*	»	1.400	»	0,3542	0,3962	Soluzione colloidale di un intenso color rosso-rubino, appena ottenuta. Va poi assumendo un color rosso-mattone, e diviene opaca. Tuttavia in strati sottili appare ancor trasparente. Anche dopo qualche giorno non dà precipitato neppure alla centrifugazione. Per diluzione dà soluzioni colloidali trasparenti, con Tyndall assai marcato.
V*a*	»	1.500	»	0,3795	0,4245	Appena ottenuta è di color rosso-rubino cupo, trasparente anche in grosso strato. Poi diviene lentamente opaca e di color rosso mattone. Tuttavia centrifugata non mostra precipitato; solo dopo circa quattro giorno c'è lieve deposito al fondo. Diluita dà soluzioni colloidali con Tyndall assai marcato.
VI*a*	»	1.600	»	0,4301	0,4811	Appena ottenuta è di color rosso-rubino cupo, trasparente, che dopo qualche ora diviene rosso mattone, opaco. Dopo 20 ore c'è al fondo del recipiente del precipitato che va aumentando.
VII*a*	»	1.800	»	0,4554	0,5094	Appena ottenuta è di color rosso-rubino cupo trasparente che dopo qualche minuto diviene rosso mattone opaco. Dopo un' ora la precipitazione è già evidente.
VIII*a*	»	1.900	»	0,9500	0,4807	Come la precedente. Dopo 2 ore la precipitazione è completa.
IX*a*	»	2.000	»	0,5060	0,5660	Appena ottenuta è per pochi istanti di color rosso-rubino, cupo trasparente; poi diviene opaca e precipita.
X*a*	»	2.200	»	0,5566	0,6226	Appena ottenta è di color rosso-mattone opaco e dopo pochi istanti precipita

mentre con *a* e con *b* questo valore massimo si ha già inizialmente (1). Ora è noto (13) che la velocità con la quale l'elettrolita viene aggiunto ha notevole importanza: in generale se l'elettrolita si aggiunge lentamente, la concentrazione necessaria a produrre la coagulazione è maggiore (fenomeni di adattamento).

Per le ragioni esposte ho sempre seguito il metodo indicato in *c*; senza tuttavia impiegare per le esperienze soluzioni alla concentrazione massima raggiungibile; e ciò per poter usar sempre la stessa soluzione, senza essere costretto a diluire per le dosi più piccole: è noto che la diluizione modifica i caratteri di un colloide, specie la dispersità e la stabilità.

Per questo tutte le soluzioni usate nelle esperienze che seguono, furono preparate a concentrazione costante, operando sempre nell' identico modo.

Cm^3 100 di soluzione di tartaro emetico g. 0,5 % in acqua distillata e bollita, venivano versati in cm^3 100 di soluzione satura di H_2S in acqua distillata e bollita.

Ottenevo così una soluzione che contiene

Sb_2S_3	g 0,1265 %
$C_4H_4O_6HK$	g 0,1415 %

Il forte eccesso di acido solfidrico, che così operando resta in soluzione, veniva tolto mediante agitazione meccanica: un aspiratore permetteva di allontanare rapidamente il solfidrico che si svolgeva dalla soluzione mentre l'agitatore funzionava.

Ho procurato tuttavia di non insistere mai troppo per scacciare tutto l'eccesso di H_2S. Il suo completo allontanamento non è necessario per lo studio farmacologico, perchè è noto che la sua presenza in piccola traccia non nuoce agli esperimenti sugli animali per la rapidità con la quale si elimina. Ed è noto ancora che il Sb_2S_3 colloidale contiene sempre un po' più di solfo che non esigerebbe il rapporto molecolare 2 : 3 (SCHULZE LINDER PICTON (14) quasi certamente per un adsorbimento di acido solfidrico da parte del solfuro (15). L'eccesso di H_2S assicura che la trasformazione del tartaro emetico in Sb_2S_3

(1) Più esattamente diremo che con *a* e con *b* i granuli colloidali di Sb_2S_3 subiscono durante lo svolgimento della reazione, le azioni precipitanti del tartaro emetico e del cremortartaro: il primo da una concentrazione massima iniziale arriva ad una concentrazione finale 0, il secondo da una iniziale 0, ad una massima finale. Da una serie di ricerche che qui ommetto per brevità, mi risulta che l'azione precipitante del tartrato di antimonile e potassio sul solfuro di antimonio colloidale, è più debole di quella del tartrato acido di potassio; e che quando i due tartrati in questione sono mescolati, l'azione precipitante complessiva risulta inferiore alla somma delle due azioni precipitanti. Esiste fra i due elettroliti un antagonismo, per cui l'energia precipitante dell'uno non si somma completamente a quella dell'altro. Che fra ioni di uguale carica elettrica si determinino delle azioni antagonistiche rispetto ai colloidi, è noto in chimica colloidale (12).

è completa, e sebbene si abbia per idrolisi una reazione di equilibrio

$$Sb_2S_3 + 3H_2O \rightleftharpoons Sb_2O_3 + 3H_2S \text{ (1)}$$

la concentrazione di Sb_2O_3 quando è presente un eccesso sia pur lievissimo di H_2S, non può essere che assai piccola. Supponendo infatti di avere una soluzione satura di Sb_2S_3 interamente idrolizzata ; si avrà la massima possibile concentrazione di Sb_2O_3 ; e poichè la soluzione satura contiene secondo WEIGEL (16) a 18° Sb_2S_3 g Mol. 5.20×10^{-6} L, è facile calcolare la concentrazione massima possibile di Sb_2O_3 in g 1.26×10^{-3} L e cioè 1.26 in 1000000. Nelle soluzioni impiegate la concentrazione di Sb_2O_3 era ancor minore. E infatti precipitando il colloide con un elettrolita ($MgSO_4$) e filtrando, si ottiene un liquido limpido e incoloro che trattato con H_2S non dà alcuna colorazione gialla. E poichè questa colorazione è ancor visibile (9) per una concentrazione di Sb_2S_3 1 in 1000000 è chiaro che la concentrazione di Sb_2O_3 nelle soluzioni impiegate era $\ll$ g 0.85 in 1000000.

Le soluzioni ottenute nel modo riferito si conservano per lungo tempo ; tuttavia per uniformità sperimentale impiegai soluzioni di preparazione recentissima.

b. Caratteri fisici. — La soluzione ha un color rosso-rubino ; è perfettamente limpida a luce diretta. Presenta il TYNDALL. Alla cataforesi il colloide si manifesta elettronegativo.

Il peso specifico dei granuli colloidali fu determinato usando la formula che già impiegai per altri colloidi (6).

$$d = \frac{p\ P'}{V(P' + p' - P)}$$

dove d = densità cercata
P = peso di un determinato volume di soluzione colloidale
P' = peso di egual volume di solvente
p = peso della sostanza contenuta in P allo stato colloidale.
V = volume impiegato.

A 20° con pienormetro Ostwald, peso specifico dell'acqua (4° = 10 999.160, soluzione colloidale di Sb_2S_3 g 0,1265% (cremortartar) g 0,1415 %) ho ottenuto i seguenti dati :

V = 5.1019
P = 5.1055
P' = 5.1008 (2)
p = 0,0061

(1) In realtà poichè in soluzione esiste anche del cremortartaro, l'equilibrio sarà più complesso.

(2) P' rappresenta per il caso in questione il peso di un volume V di soluzione cremortartaro g. 0.1475 %.

donde d = 4.35. E' noto (17) che il peso specifico del solfuro nero sintetico è di 4.659 e di quello rosso ottenuto per precipitazione è di 4.120.

All'ultramicroscopio (apparecchio Siedentopf-Zsigmondy, obbiettivo a immersione in acqua) si osserva un cono luminoso di color ranciato diffuso, e numerosissimi granuli gialli, luminosi, animati da vivaci movimenti browniani. La conta di questi granuli è assai difficile; più agevole risulta con soluzioni diluite, ma è noto che la diluzione modifica la dispersità. Calcolando il volume di un granulo dalla densità stabilita più sopra (d), dal peso del Sb_2S_3 contenuto in un dato volume di soluzione colloidale e dal numero dei granuli (n), è possibile calcolare il diametro di un granulo (nella supposizione che la forma sia sferica):

$$2\,R = 2\sqrt[3]{\frac{3\,p}{4\,\pi\,d\,n}}$$

Per le difficoltà nella conta dei granuli, si ottengono oscillazioni piuttosto ampie anche nel valore 2R. Il valore medio fu μμ 25.

Dal peso assoluto della molecola Sb_2S_3

$$\left(\frac{336.61}{60.6 \times 10^{22}} = 5.55 \times 10^{-22}\right)$$

e dal peso di un granulo si può conoscere il numero di molecole contenuto in un granulo colloidale.

$$\frac{4\,\pi\,R^3\,d}{3 \times 5.55 \times 10^{-22}} = 64122$$

c. Azioni precipitanti. — E' noto come il solfuro d'antimonio colloidale per azione degli elettroliti, passi rapidamente da sol a gel e poi a solfuro amorfo. Poichè il colloide è elettro-negativo, l'azione precipitante è dovuta sopratutto ai cationi.

Il valore limite per numerosi elettroliti fu da tempo determinato (SCHULZE) ed è assai basso.

Le soluzioni da me impiegate per l'aggiunta di acqua di fonte precipitando rapidamente; così pure intorbidano e precipitano aggiungendovi soluzioni diluite sia alcaline (carbonato, bicarbonato di sodio ecc.) che acide (acido cloridrico, solforico, ecc.). Una precipitazione rapida e completa determinano pure la bile, il siero di sangue, l'infuso di organi diversi, l'albume d'uovo. Per aggiunta di soluzione di gelatina non dializzata il colloide non precipita, ma si nota una evidente variazione nel grado di dispersità.

d. Solubilità, idrolisi, ossidabilità. — Comunemente considerato insolubile in acqua, il solfuro d'antimonio ha una solubilità che sebbene assai piccola fu determinata.

Secondo Weigel (16) a 18°, la conducibilità elettrica specifica

del Sb_3S_3 (ottenuto dal tartaro emetico ed acido solfidrico) in soluzione acquosa satura è di $8{,}006 . 10^{-6}$

Da questo valore, nell'ipotesi di una completa idrolisi, viene dedotto quello della solubilità in g Mol $5{,}2 \times 10^{-6}$ L. E' dunque più solubile di molti altri solfuri, ad esempio del solfuro di arsenico (g Mol $2{,}10 \times 10^{-6}$L), di bismuto ($0{,}35 \times 10^{-6}$) di mercurio ($0{,}054 \times 10^{-6}$) ecc. Alla reazione di equilibrio dovuta alla idrolisi venne già accennato in precedenza.

Il solfuro in questione è facilmente ossidabile: per riscaldamento all'aria dà anidride solforosa e tetraossido di antimonio; a temperatura ambiente, all'aria, si ossida e dà in tal caso Sb_2O_3. Allo stato colloidale in ragione dell'enorme estensione di superficie si comprende come la rapidità di ossidazione debba essere maggiore. Facendo gorgogliare in una delle soluzioni da me ottenute, dell'aria a temperatura ambiente (15°), la soluzione dopo circa 10 ore è lievemente torbida. Precipitando tutto il solfuro con Mg SO_4, filtrando e trattando il filtrato (limpido e incoloro) con H_2S, si ottiene un precipitato di Sb_2S_3.

Indipendentemente dall'ossidazione, bisogna pur considerare in questo caso che nell'equilibrio « fase dispersa fase liquida $\rightleftharpoons$ reazione idrolitica della fase liquida » l'allontanamento dell'acido solfidrico produce un continuo spostamento dell'equilibrio verso destra. L'ossido di antimonio che così si forma non precipita, perchè in soluzione si trova del cremortartaro: si forma del tartaro emetico che resta in soluzione. Perciò dal filtrato si ottiene con H_2S una nuova precipitazione di Sb_2S_3.

E' interessante il comportamento delle soluzioni colloidali di Sb_2S_3 di fronte all'acqua ossigenata. Aggiungendo a cm³ 100 della solita soluzione; cm³ 10 di H_2O_2 purissima (3.6 % Peso H_2O_2 12 Vol. di O) a temperatura ambiente (15°) si osserva dopo qualche minuto che la soluzione è meno colorata e meno trasparente. Dopo circa 20' il colore da rosso rubino è passato a giallo chiaro. Dopo 45' la soluzione è biancastra e torbida.

A questo momento centrifugando anche lungamente non si separa alcun deposito, ma al microscopio, con forte ingrandimento, è possibile scorgere granuli assai piccoli, del diametro di circa μ 0,1 – 0,2; dotati di vivacissimi movimenti browniani.

In seguito lentamente, si deposita al fondo un precipitato fine, bianco; e il liquido sovrastante rimane limpido, incoloro. Il precipitato al microscopio si rivela di forma granulare finissima; i granuli in campo chiaro sono neri, in campo scuro giallo-chiari, splendenti. Sono solubili in solfuro di carbonio e non in ammoniaca; raccolti e bruciati danno SO_2. Si tratta evidentemente di solfo.

Può darsi che la reazione si svolga nel modo seguente: $Sb_2S_3 + 2H_2O_2 = Sb_2O_3 + 3S + H_2O$; oppure che l'agente ossidante agendo sui prodotti d'idrolisi determini nell'equilibrio $Sb_2S_3 + 3H_2O \rightleftharpoons Sb_2O_3 + 3H_2S$ un continuo spostamento verso destra con formazione

di solfo (prima colloidale, poi allo stato di sospensione finissima, da ultimo precipitato) e, almeno in primo tempo, di tartaro emetico (per la combinazione del triossido di antimonio con il cremortartaro che è presente nella soluzione (1)).

Quanto venne fine a qui esposto e specie ciò che riguarda la precipitabilità delle soluzioni colloidali; la solubilità, l'idrolisi, la facilità e il modo dell'ossidazione, presenta particolare importanza per comprendere l'azione farmacologica nei suoi momenti e nei suoi fattori.

3. — Esperienze per via endovenosa.

Per via endovenosa il solfuro d'antimonio colloidale fu iniettato in conigli, cavie, cani. I risultati furono concordi nelle tre specie: riferisco soltanto le esperienze sui conigli perchè più numerose. Le iniezioni (con buretta graduata, a rubinetto, tubo di gomma e agocannula) vennero fatte nella vena auricolare sinistra, a velocità costante nelle singole esperienze. Con cronometro se ne misurava la durata. Le esperienze sono riassunte nella Tabella II.

(TABELLA II, s. p. 41).

Dalle colonne g ed i risulta che bisogna arrivare a una dose di g 0,0066 per Kg. perchè sia rilevabile una azione tossica, pur lieve. Con dosi più alte i conigli muoiono (fa eccezione l'esperienza N° 5: Sb_2S_3 g 0,0071 per Kg.) in tempi che vanno in generale progressivamente diminuendo con il crescere della dose. Oltre una data dose (esperienza N° 17 g 0,0518 per Kg. morte in nove ore) per un aumento anche piccolo, si ha una brusca diminuzione del tempo di sopravvivenza: i conigli muoiono subito dopo l'iniezione.

Dalle esperienze riferite è possibile intanto ricavare alcuni dati:
Dose minima tossica g 0,006 — 0,007 per Kg.

Dose minima sicuramente letale g 0,010 per Kg.

Nella descrizione dei sintomi e delle alterazioni anatomo-patologiche, per chiarezza di esposizione divido i conigli in tre gruppi: quelli che sopravvivono alcuni giorni o definitivamente; quelli che sopravvivono da 9-36 ore; quelli che muoiono subito dopo l'iniezione.

I. — CONIGLI CHE SOPRAVVIVONO ALCUNI GIORNI O DEFINITIVAMENTE.

a. Sintomatologia. — Nulla durante e per alcune ore dopo l'iniezione. Va poi comparendo ed accentuandosi uno stato di depressione: gli animali stanno per solito sdraiati sul fianco o sul ventre. Si manifesta

(1) Con H_2O_2 e Sb_2S_3 amorfo precipitato dalle soluzioni colloidali ripetutamente lavato e sospeso in acqua; si ottiene una precipitazione di solfo e di Sb_2S_3 (parte poi del S si ossida a H_2SO_4). Invece colle soluzioni colloidali sopra dette, i prodotti finali della reazione sono diversi per la presenza del cremortartaro; di questo mi occuperò più ampiamente in altro lavoro trattando dei prodotti di ossidazione del tartaro emetico.

TABELLA II.

Iniezioni endovenose di Sb_2S_3 colloidale nei conigli.

Esperienza Nº	Coniglio di kg.	Iniezione con soluzione			Sb_2S_3 iniettato			RISULTATO.
		al %	cm³	in minuti	g.	g. per kg.	g. per kg. e min.	
a	b	c	d	e	f	g	h	i
1	1,520	0,1265	0,5	—	0,0006	0,0004	—	Vive-Nessun disturbo.
2	1,250	»	1,0	—	0,0013	0,0011	—	» » »
3	1,300	»	3,0	—	0,0038	0,0029	—	» » »
4	1,150	»	6,0	2'25''	0,0076	0,0066	0,0027	Vive (Passeggera diminuzione di peso).
5	1,600	»	9,0	12'3''	0,0114	0,0071	0,0006	Muore dopo 50 ore.
6	1,000	»	6,3	2'27''	0,0080	0,0080	0,0033	Vive (Sintomi gravi di) avvelenamento, poi si rimette).
7	1,660	»	12,5	6'0''	0,0158	0,0095	0,0016	Muore dopo circa 5 giorni.
8	1,270	»	12,0	3'20''	0,0152	0,0111	0,0033	Muore dopo 32 ore.
9	1,470	»	15,5	6'37''	0,0196	0,0133	0,0020	Muore dopo 36 ore.
10	1,470	»	17,0	5'20''	0,0215	0,0146	0,0027	Muore dopo 30-31 ore.
11	0,880	»	15,0	3'13''	0,0189	0,0215	0,0067	Muore dopo 22 ore.
12	1,130	»	23,0	7'45''	0,0291	0,0220	0,0029	Muore dopo 24 ore.
13	0,800	»	15,0	3'46''	0,0189	0,0237	0,0062	Muore dopo 20-21 ore.
14	0,950	»	25,0	5'19''	0,0315	0,0332	0,0055	Muore dopo 18 ore 45'.
15	1,350	»	37,0	8'1''	0,0468	0,0346	0,0043	Muore dopo 17 ore.
16	2,150	»	70,0	18'12''	0,0885	0,0412	0,0023	Muore dopo 10 ore.
17	1,220	»	50,0	18'12''	0,0632	0,0518	0,0028	Muore dopo 9 ore.
18	1,300	»	54,0	11'25''	0,0683	0,0525	0,0046	Muore subito dopo l'iniezione.
19	1,000	»	13,0	10'25''	0,0531	0,0531	0,0051	» » » »
20	1,410	»	60,0	17'25''	0,0759	0,0538	0,0031	» » » »

pure una evidente paresi specie a carico degli arti posteriori. Le pulsazioni cardiache sono deboli, i movimenti respiratori lenti e superficiali ; le urine contengono scarsa albumina e qualche cilindro. Le feci sono molli, tuttavia non sarebbe esatto parlare di vera diarrea.

Lo stato di depressione può in seguito dileguare, se l'animale sopravvive ; in caso contrario s'accentua ; il peso diminuisce e l'animale muore ; talvolta con convulsioni finali, non molto violente. Il cuore s'arresta per ultimo.

b. Alterazioni anatomo-patologiche. — Fegato grosso, duro, ad aspetto marmorizzato, specie lungo i margini. Rene forse ingrossato, sostanza corticale piuttosto pallida. Milza grossa, scura. Intestino tenue con mucosa rossa e qualche piccola emorragia. Nulla allo stomace e al crasso. Piccole chiazze emorragiche nelle ghiandole meseraiche.

All'esame istologico nel fegato si osservano piccoli focolai emorragici intra e perilobulari ; fatti degenerativi nelle cellule epatiche (vacuoli nel protoplasma, scarsa colorabilità nucleare) specie in quelle alla periferia del lobulo ; quivi è più intensa la replezione vasale. Dove maggiori sono i fenomeni degenerativi si nota spiccata infiltrazione di elementi parvicellulari e connettivali. Si osservano ancora nel fegato dei granuli giallo-ranciati (dipendenti dal materiale iniettato) sulla cui natura, forma, dimensioni, localizzazione tornerò in seguito. Questi granuli si possono riscontrare anche nel polmone. Nel rene rigonfiamento dei glomeruli, qualche raro focolaio emorragico nella corticale; nell'intestino tenue rigonfiamento edematoso della sottomucosa, qualche emorragia. In conclusione si constatano fatti degenerativi e infiammatori a carico del fegato, del rene, dell'intestino tenue.

II. — CONIGLI CHE SOPRAVVIVONO 9-36 ORE.

a. Sintomatologia. — Durante l'iniezione e per qualche ora dopo nulla di notevole. In seguito la pressione arteriosa va diminuendo, come è chiaramente mostrato dai tracciati. Le pulsazioni cardiache sono deboli e lente. Anche i movimenti respiratori si fanno più lenti e irregolari. Le orecchie divengono anemiche, fredde. Feci molli senza vera diarrea. Stato di depressione profonda. La morte avviene tra accessi convulsivi che possono essere provocati da stimolazioni. Questi accessi convulsivi sono tanto più intensi quanto più rapido si svolge l'avvelenamento. Nei conigli che campano 9 o 10 ore si manifesta spesso una respirazione lenta e assai profonda, che fa oscillare tutto il corpo ad ogni movimento respiratorio : bruscamente l'animale grida si agita, poi si rovescia in preda a convulsioni che talvolta assumono il tipo tetanico. Esso può morire durante il primo accesso convulsivo; il più delle volte soccombe dopo parecchi. Il cuore si arresta per ultimo.

b. Alterazioni anatomo-patologiche. — Polmoni congesti, variamente cosparsi di zone tondeggianti, a margini netti, rossoscure, prive d'aria ; numerose in corrispondenza dei margini e delle scissure interlobari, di grandezza variabile (talora del diametro di pochi millimetri, talora così ampie da interessare buona parte di un lobo). Specie nei conigli che sopravvivono 9-10 ore i polmoni lungo i margini mostrano un tipico colore giallo-ranciato.

Fegato marmorizzato nei conigli che sopravvivono più a lungo, prevalentemente congesto in quelli che campano poche ore. Intestino tenue con mucosa congesta.

Ghiandole meseraiche con chiazze emorragiche.

All'esame istologico dei vari organi si riscontrano, in generale, dilatazione e replezione vasale, e piccoli focolai emorragici.Nel polmone le lesioni caratteristiche dell'infarto emorragico polmonare e numerosi granuli giallo-ranciati. Nel fegato si notano pure tali granuli e alterazioni vasali specie perilobulari. Pochi granuli nella milza e nel midollo osseo dove si osserva qualche emorragia.

In conclusione si constatano lesioni prevalentemente circolatorie nel polmone e nel fegato.

3. — CONIGLI CHE MUOIONO SUBITO DOPO L'INIEZIONE.

a.— Sintomatologia. Presso la fine dell'iniezione si osservano dispnea, ambascia respiratoria, accessi convulsivi. La morte sopravviene rapidamente. Il cuore si arresta per ultimo.

b. — Alterazioni anatomo-patologiche. Colorito marcatamente ranciato del polmone. Piccole emorragie puntiformi sottopleuriche. All'esame istologico si osservano granuli gialloranciati numerossissimi nel polmone, scarsi nel fegato, scarsissimi nella milza e nel midollo osseo.

4. — RICERCHE ISTOLOGICHE E MICROCHIMICHE.

Le lesioni di maggiore gravità e interesse sono, come si è veduto, nel polmone e nel fegato, dove è anche possibile constatare la presenza di granuli giallo-ranciati. In una serie di ricerche istologiche ho studiato questi organi in conigli trattati per via endovenosa con Sb_2S_3 colloidale e sacrificati dopo tempi diversi così da poter osservare lo svolgersi delle lesioni, la comparsa e le successive vicende dei granuli con la precisione voluta. Ho fatto questo per due serie di conigli : nella prima serie cinque conigli ; iniettati con una dose di Sb_2S_3 g 0.015 per Kg. (Esp. 21-22-23-24-25) ; furono uccisi rispettivamente dopo due minuti, una, otto, quindici, ventidue ore. Nella seconda serie, cinque conigli ; iniettati con una dose di Sb_2S_3 g 0,009 per Kg. (Esp. 26-27-28-29-30) ; vennero sacrificati rispettivamente dopo venti, trentacinque, cinquanta, settantacinque, cento ore. Impiegare due dosi diverse fu necessario, perchè con una sola dose molto elevata l'osser-

vazione non si sarebbe potuta protrarre a lungo per il sopravvenire della morte (1).

a. Polmone. — 1^a serie (Sb_2S_3 g 0,015 per Kg.) Due minuti dopo l'iniezione i polmoni sono di colore ranciato dovuto a numerosissimi granuli giallo-ranciati fissati nei capillari. Sono certamente granuli di Sb_2S_3: infatti si sciolgono negli alcali e nei solfuri alcalini. Riempiono moltissimi capillari del polmone, e ne occludono il lume per solito completamente. Si osservano assai bene con poca luce, e col paraboloide (come notai altra volta in casi analoghi) (6) si possono scorgere anche quelli più piccoli sotto forma di minime masse gialle, splendentissime. Reazione del tessuto non si nota ancora. C'è spiccata replezione vasale. Lesioni sono invece rilevabili dopo un'ora e sono in pieno sviluppo dopo otto ore. A questo momento sulla superficie del polmone si trovano delle zone tondeggianti, rosso-scure, a margini ben netti, prive d'aria. Alla sezione dell'organo, tali zone si mostrano cuneiformi, con la base rivolta alla superficie. Al microscopio si osservano numerosissimi capillari occlusi dai soliti granuli. In corrispondenza delle zone sopraccennate il sangue infiltra il tessuto; negli alveoli sono numerosi globuli rossi, rari leucociti. In taluni capillari con il Weigert si mettono in evidenza dei trombi jalini che contengono fibrina. Anche in taluni alveoli il sangue è coagulato e contiene fibrina.

Si tratta evidentemente di infarti emorragici. Dopo quindici e dopo ventidue ore il reperto è analogo. Si osservano nelle zone d'infarto prodotti di disfacimento dei globuli rossi, cellule globulifere e pigmentifere.

II^a serie (Sb_2S_3 g 0,009 per Kg.) — Non si osservano lesioni gravi. Dopo venti ore lungo il margine polmonare qualche zona iperemica. All'esame istologico, granuli di Sb_2S_3 amorfo nei capillari; dilatazione e replezione vasale in taluni distretti; qualche alveolo contenente globuli rossi. Dopo 35 ore il reperto è analogo. Dopo cinquanta ore è necessaria una paziente ricerca per scoprirne ancora qualcuno. Più oltre i granuli sono del tutto scomparsi.

Riassumendo si può dire che i granuli di Sb_2S_3 si fissano nei capillari dei polmoni subito dopo l'iniezione e vanno poi a mano a mano scomparendo in un peroido di tempo di circa 50 ore. Per dosi elevate che causano la morte in un tempo non superiore a circa 30 ore si osserva generalmente la produzione di tipici infarti emorragici, i quali invece non si producono con dosi non tossiche, o che pur essendo tossiche, permettono una sopravvivenza di qualche giorno o definitiva.

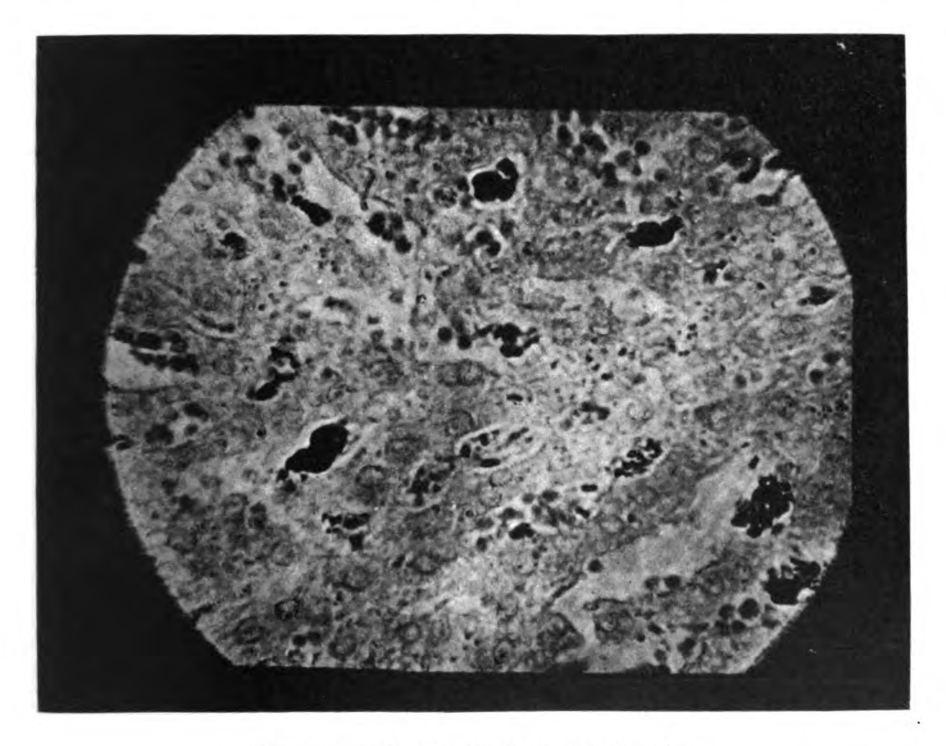
(1) In questo lavoro la localizzazione dei granuli di solfuro è riferita in modo sommario per brevità. Più ampiamente ne ho trattato in una nota a parte, mettendo in luce alcuni fatti che interessano per la conoscenza dell' apparato reticolo-endoteliare. (Atti del R. Istituto Veneto di Sc, L. e A. 1924).

Fegato. — La distinzione delle esperienze in due serie, necessaria per il polmone, non lo è affatto per questo organo.

Due minuti dopo l'iniezione, nel lume dei capillari intralobulari si scorgono granuli di Sb_2S_3 amorfo, non molto numerosi, analoghi di colorito a quelli del polmone ma assai più piccoli. Qualche granulo appare già fagocitato da leucociti mononucleati specialmente piccoli e medi.

Dopo un'ora essi sono aumentati in numero e anche in volume per l'aggregarsi di minime granulazioni in gruppi più grossi : ne risultano delle piccole masse, spesso moriformi, a contorni irregolari, talvolta libere nel lume dei vasi o fagocitate dai leucociti ; per la massima parte inglobate dalle cellule di Kupffer.

I granuli sono numerosi nella zona periferica del lobulo, scarsi o mancanti nella centrale. Dopo otto ore il reperto è analogo. (Vedi microfot.)



Esp. 23. — Fegato. Ingrand. 600 diametri.

Si cominciano a notare lesioni nel tessuto che sono assai evidenti dopo quindici e dopo ventidue ore : esternamente il fegato ha un aspetto marmorizzato. All'esame istologico le cellule del Kupffer appaiono così ripiene di massette da avere il nucleo completamente nascosto. Talvolta sono tanto rigonfie e protundenti nel capillare da

ostacolare il circolo. Compaiono focolai emorragici perilobulari e intralobulari. Nel tessuto epatico adiacente alle cellule di Kupffer vanno manifestando si segni di metamorfosi regressiva, bene evidenti anche dopo 35 e 50 ore (vacuolizzazione del protoplasma, scolorazione del nucleo ecc.) Fra le cellule epatiche lese e nel connettivo periportale, si nota abbondante infiltrazione di elementi parvicellulari. Dopo cinquanta ore i granuli sono sempre presenti, ed anche dopo 75.

Risulta pertanto che nel fegato i granuli di Sb_2S_3 amorfo, si riscontrano assai piccoli e poco numerosi, subito dopo l'iniezione; vanno poi rapidamente aumentando di numero, e si localizzano con decisa prevalenza nelle cellule di Kupffer dove, sebbene piccoli e scarsi, è possibile ancora osservarne dopo settantacinque ore. Da principio non si nota reazione del tessuto, in seguito compaiono alterazioni di circolo e fenomeni degenerativi.

5. — SOLFURO DI ANTIMONIO COLLOIDALE E TARTRATO ACIDO DI POTASSIO.

Venne già detto come nelle soluzioni di Sb_2S_3 iniettate si trovi presente, quale prodotto di reazione, del cremortartaro (g. 0,1415 %). Si potrebbe dubitare che alla sua azione fossero, almeno in parte, attribuibili i fenomeni tossici sopra descritti. Si vede subito come tale questione sia uguale a quella sollevata subito dopo le vecchie e notissime esperienze del NOBILING; sulla importanza che deve attribuirsi al potassio nell'azione tossica del tartaro emetico. La risolsero fin d'allora BUCHEIM, RADZIEJEWSKI ed altri (18) dimostrando come l'azione dei preparati solubili di antimonio non contenenti potassio (ad es. il tartrato di antimonile e sodio) sia uguale a quella del tartaro emetico.

Tuttavia per le dosi più alte di Sb_2S_3 colloidale da me sperimentate, il dubbio può sembrare legittimo. La dose maggiore di cremortartaro che venne iniettata nelle esperienze riassunte dalla Tab. II fu di g 0,0602 per Kg. (g 0,0034 per Kg. e min. Esp. N° 20).

Con soluzione di cremortartaro g 0,3 %, ho fatto due esperienze di controllo (1), che riferisco:

(1) La tossicità del tartrato acido di potassio potrebbe essere attribuita all'anione tartarico, o all'idrogenione, o al potassio. Nell'esp. 20 ora ricordata fu iniettato cremortartaro g. Eq. 0,00064 per Kg. E' noto (19) che iniettando ad un cane g. Eq. 0,006 di tartrato di sodio non si osserva alcun effetto; e che (20) per uccidere con HCl (soluz. $\frac{N}{2}$) un coniglio occorrono circa g. Eq. 0,010 per Kg.

Per quanto riguarda il potassio nella letteratura è detto (Mickwitz (21) che la dose letale di KCl per Kg. di coniglio è g. Eq. 0,0027. Ma poichè non è riferita la velocità di iniezione sebbene questa dose sia oltre quattro volte maggiore di quella di cremortartaro in · tata nell'esp. 20, non è possibile giungere a conclusioni s cure.

Esperienza	N° 31	32
Coniglio	Kg. 1.100	1350
Si iniettano nella v. a. s.	cm³ 20	30
l'iniezione dura	minuti 3'20''	5'
$C_4H_5O_6KH$ iniettato	g 0.060	0.090
» » » per Kg.	g 0.055	0.067
» » » per Kg. e min.	g 0,016	0,013
Risultato	nulla di notevole	nulla di notevole

L'azione del cremortartaro nelle esperienze con Sb_2S_3 colloidale può essere sicuramente esclusa.

6. — SOLFURO DI ANTIMONIO COLLOIDALE E TARTRATO DI ANTIMONILE E POTASSIO.

Un breve raffronto tra l'azione del solfuro d'antimonio colloidale e quella di un composto solubile dell'antimonio, il tartaro emetico, iniettati nel coniglio per via endovenosa, permetterà di interpretare più chiaramente i fatti esposti fino a questo punto. Il tartaro emetico fu sperimentato nel coniglio da molti : mi riferirò nel presente capitolo alle ricerche di SOLOWEITSCHYK (22), MASOIN (23), MICHIELS (24). La tossicità di questo composto per via endovenosa risulta dalla Tabella III. i cui dati sono tolti in parte dalle esperienze di MASOIN (1), in parte da esperienze mie (2) come mostra la colonna 1.

(TABELLA III, s. p. 48).

Il MASOIN stabilisce la dose minima letale di tartaro emetico in g 0,0125 per Kg. (3)

Se confrontiamo rispetto all'antimonio questa dose con quella da me prededentemente stabilita per il solfuro si ottiene :

Coniglio — Via endovenosa :

Dose minima letale	di tartaro emetico	Antimonio	g 0,0045
» » »	di Sb_2S_3 colloidale	»	g 0,0071

Un più completo raffronto tra la tossicità dei due composti è stabilito nella Tabella IV e nella grafica che la segue, ottenuta dai dati

(1) Per le concentrazioni e i volumi iniettati dal Masoin ecco quanto scrive questo autore : « Nous nous sommes servis de solutions fraîches de tartre stibié à 2,5-5 %, dont le volume à injecter était généralement parfait jusque 2-3 centimètres cubes ». E per la velocità procurava « ..... de pratiquer l'injection lentement, 30 secondes à 1 minute par un volume de 2-3 centimètres cubes ».

(2) Ho impiegato soluzione di tartaro emetico 0,25 % che contiene uguale quantità di antimonio della soluzione di Sb_2S_3 colloidale g. 0,1265 %.

(3) Il Soloweitschyk stabilisce come dose minima letale (via sottocutanea) per conigli « von mittleren körpergewicht » g. 0,005 di Sb_2O_3 (iniettato come tartaro emetico) e cioè antimonio g. 0,0042.

TABELLA III.

Iniezioni endovenose di tartaro emetico nei conigli.

Esper. Nº	Coniglio di kg.	Iniezione con soluzione al %			Tartaro emetico iniettato g.			RISULTATO.	Sperimentatore.
		al %	cm³	in min.	g.	g per kg	g per kg e min.		
a	b	c	d	e	f	g	h	i	
—	1,320	—	—	—	0,00924	0,0070	—	Nessun sintomo.	Masoin
33	1,300	0,25	5,0	1′57″	0,01250	0,0096	0,0049	Lieve abbattimento passeggero.	Meneghetti
—	1,277	—	—	—	0,01277	0,0100	—	Nessun sintomo. Passeggera diminuzione di peso.	Masoin
—	1,620	—	—	—	0,01620	0,0100	—	Dopo 12 ore normale, dopo 24 sofferente, dopo 36 muore.	»
—	1,315	—	—	—	0,01775	0,0135	—	Dopo 10 ore normale, dopo 24 muore.	»
—	1,800	—	—	—	0,02700	0,0150	—	Muore dopo 15-20 ore.	»
—	1,700	—	—	—	0,03400	0,0200	—	Dopo 9 ore morte con convulsioni.	»
—	1,300	—	—	—	0,03900	0,0300	—	Dopo 9 ½ ore convulsioni. Dopo 10-11 muore.	»
34	1,600	0,25	22,0	10′3″	0,05500	0,0344	0,0034	Muore dopo 2 ore e 20′.	Meneghetti
35	2,000	0,25	31,5	12′35″	0,07875	0,0394	0,0031	Muore dopo 2 ore.	»
36	1,420	0,25	25,0	11′2″	0,06166	0,0434	0,0039	Muore dopo 75′-80′.	»
—	1,400	—	—	—	0,06300	0,0450	—	Muore dopo 70-75′.	Masoin
—	1,791	—	—	—	0,10746	0,0600	—	Muore dopo circa 80′.	»
—	1,800	—	—	—	0,18000	0,1000	—	Muore dopo 50′.	»
37	1,200	0,25	64,0	20′	0,16000	0,1333	0,0066	Muore dopo circa 35′-40.	Meneghetti
—	1,780	—	—	—	0,44500	0,2500	—	Muore dopo 27′.	Masoin

della Tabella, segnando sull'asse delle ascisse la dose di antimonio iniettata e su quello delle ordinate il tempo di sopravvivenza in minuti primi.

(TABELLA IV e GRAFICA, s. p. 50).

Tabella e Grafica permettono di stabilire:

a = con il tartaro emetico il tempo di sopravvivenza va diminuendo in modo regolare con il crescere della dose; con il solfuro di antimonio si hanno invece degli scarti che non permettono di tracciare una curva, e che sembrano indicare l'intervento di nuovi fattori tossici.

b = Il tartaro emetico è in generale più tossico del solfuro e la differenza di tossicità diviene maggiore con il crescere della dose (con una dose di Sb g 0,0042 si ha un tempo di sopravvivenza due volte maggiore per il solfuro; quattro volte con g 0,0072, dieci con g 0,0142) Ma oltre un dato limite (Sb g 0,0033-0034) mentre con il tartaro emetico gli animali sopravvivono circa un'ora, con il solfuro muoiono subito dopo l'iniezione.

La sintomatologia (studiata con particolare attenzione dal MICHIELS per il tartaro emetico) è fondamentalmente uguale nei due composti: diminuzione di peso, feci molli (1) convulsioni (specie per le dosi elevate), caduta della pressione arteriosa, respirazione lenta e superficiale, albumina e cilindri nelle urine.

Ma con il tartaro emetico non si osserva mai, anche per dosi altissime, la morte immediata tra convulsioni asfitiche come con il solfuro.

Le lesioni anatomo-patologiche in parte sono uguali; tuttavia con il tartaro emetico mancano gli infarti polmonari e le lesioni epatiche hanno minor gravità.

Le somiglianze e le differenze, delle quali ora si disse, verranno interpretate nel capitolo che segue.

7. — AZIONE FARMACOLOGICA.

Si è veduto in principio come il solfuro di antimonio colloidale sia assai sensibile alle azioni precipitanti di svariati agenti: ad es. la floculazione è assai rapida per aggiunta di siero di sangue. Ben si comprende che iniettato nelle vene a contatto dei cristalloidi e dei colloidi del sangue, muti prontamente di stato fisico e passi da fase dispersa a fase idrogelica, a fase solida; da granuli amicroscopici a granuli visibili al microscopio.

Questo ci spiega come buona parte del solfuro iniettato si fissi

(1) Il Soloweitschyk parla di diarrea. Il Michiels non l'osservò. Vera diarrea, paragonabile a quella dell'avvelenamento acuto arsenicale, non riscontrai in nessuna esperienza.

TABELLA IV.

Iniezioni endovenose di Antimonio nel coniglio.

Sb g per kg	Iniezioni di Sb_2S_3 colloidale	Iniez. di $KO.Sb(C_4H_4O_6)+\frac{1}{2}H_2O$
	Risultato	Risultato
a	b	c
0,00026	Vive-Nessun disturbo.	—
0,00072	Vive-Nessun disturbo.	—
0,00190	Vive-Nessun disturbo.	—
0,00253	—	Vive-Nessun disturbo.
0,00347	—	Vive-(Abbattimento passeggero).
0,00362	—	1° Vive-Passeggera dimunzione di peso. 2° Muore dopo 36 ore.
0,00433	Vive-Passeggera diminuzione di peso.	—
0,00465	Muore dopo 50 ore.	—
0,00489	—	Muore dopo 24 ore.
0,00524	Vive (Sintomi gravi d'avvelen. poi si rimette.	—
0,00543	—	Muore dopo 15-20 ore.
0,00623	Muore dopo 5 giorni.	—
0,00724	—	Muore dopo 9 ore.
0,00728	Muore dopo 32 ore.	—
0,00872	Muore dopo 36 ore.	—
0,00957	Muore dopo 30-31 ore.	—
0,01080	—	Muore dopo 10-11 ore.
0,01245	—	Muore dopo 2 ore e 20'.
0,01410	Muore dopo 22 ore.	—
0,01420	Muore dopo 24 ore.	Muore dopo 2 ore.
0,01554	Muore dopo 20-21 ore.	—
0,01571	—	Muore dopo 75'-80'
0,01620	—	Muore dopo 70'-75'.
0,02172	—	Muore dopo 80'.
0,02177	Muore dopo 18 ore e 45'.	—
0,02200	Muore dopo 17 ore.	—
0,02702	Muore dopo 10 ore.	—
0,03307	Muore dopo 9 ore.	—
0,03443	Muore alla fine dell'iniezione.	—
0,03482	Muore alla fine dell'iniezione.	—
0,03528	Muore alla fine dell'iniezione.	—
0,03620	—	Muore dopo 50'.
0,04815	—	Muore dopo 35'-40'.
0,09050	—	Muore dopo 27'.

GRAFICA

sotto forma granulare solida nei capillari del polmone. Tuttavia parte del solfuro, o allo stato colloidale o, più verisimilmente, sotto forma di granulazioni assai piccole, passa oltre il piccolo circolo, entra nella circolazione generale ; va successivamente (lo prova l'esame istologico) a raccogliersi con decisa prevalenza (e in ragione delle particolari condizioni del circolo epatico e della specifica funzione dell'organo) nel fegato ; in minima quantità nella milza e nel midollo osseo.

Il rapidissimo mutamento di stato del quale ora si disse, merita d'essere considerato con particolare attenzione.

E' chiaro che all'azione della fase colloidale si potranno eventualmente attribuire i fenomeni che subito seguono all'iniezione del solfuro ; qualche istante dopo non è più esatto parlare di azione del colloide. Ma in generale (meno nel caso, sul quale ritornerò tra poco, di dosi assai alte) gli animali durante e anche per qualche ora dopo l'iniezione, non presentano sintomi di sorta. Dunque l'azione della fase colloidale non è affatto avvertibile. E ancora questa assenza di sintomi dimostra come il mutamento di fase del solfuro in circolo non determini, per sè stesso, alcun apprezzabile fatto reattivo da parte dell' organismo. Non compaiono fenomeni dell'ordine di quelli chiamati stranamente colloidoclasici, dei quali con facile abbondanza si discorre da qualche tempo, e che, secondo taluno, sempre e immediatamente seguirebbero a una qualsiasi floculazione avvenuta in circolo. (1)

E' vero che quando si iniettano dosi assai alte di Sb_2S_3 colloidale, l'animale muore subito tra violente convulsioni ; ma evidentemente in questi casi la morte è dovuta a un fattore meccanico : la improvvisa e diffusa embolia dei capillari polmonari. Quando la dose non è tanto elevata questa azione meccanica, pur non producendo fenomeni così evidenti, ha tuttavia influenza; come si vedrà; nella patogenesi delle lesioni polmonari.

Avvenuta la fissazione del solfuro, vanno manifestandosi alcuni fatti di notevole importanza :

a La comparsa di lesioni locali nel polmone e nel fegato.

b L'insorgere di sintomi generali di avvelenamento da antimonio.

c La diminuzione e la definitiva scomparsa dei granuli di Sb_2S_3 amorfo.

Questi fatti', i quali dimostrano come attorno alle piccole masse di Sb_2S_3 amorfo solido fissato negli organi ricordati, si formino dei composti solubili di antimonio che vengono assorbiti ; meritano un attento esame.

a. Lesioni locali. — Se il solfuro stesso fosse del tutto insolubile

(1) Si dimentica come taluni colloidi che pur fluoculano rapidamente in circolo ; ad es. il solfuro di mercurio (27), anche iniettati in dosi enormi non determinano alcun fenomeno tossico.

resterebbe inerte e l'azione si limiterebbe all'ostacolo del circolo e alla irritazione mecanica. Ma come si è visto il solfuro è solubile, ed anche facilmente ossidabile. E se si ricorda quanto si è messo in luce con le esperienze in vitro, quanto si è ricordato intorno alla dissociazione idrolitica della fase liquida, e quello che è noto per altri solfuri colloidali ; possiamo ritenere con ogni verisimiglianza che si formi e passi in circolo del Sb_2O_3. E' ben nota l'azione tossica particolarmente intensa che i prodotti d'ossidazione dell'antimonio esercitano sulle pareti vasali, specie sui capillari. Nei polmoni questa azione si svolge su pareti di capillari, occlusi in modo più o meno completo per la presenza del solfuro solido. Rammentando a questo punto quanto è noto intorno alla patogensi dell'infarto emmoragico polmonare (26) riesce subito chiaro come nel caso, in cui per l'iniezione di dosi sufficientemente elevate un gran numero di capillari è occluso, si verifichino le condizioni più favorevoli per la produzione di quell'infarto. Mancano invece ; per causa del circolo collaterale facile e compensatore ; tali condizioni quando vengono iniettate piccole dosi ; e manca in realtà in questi casi l'infarto.

Anche nel fegato si notano lesioni vasali e circolatorie ; ma per la particolare natura del circolo e perchè non si ha quasi mai una vera ostruzione di vasi, prevalgono alterazioni a tipo regressivo nel parenchima. E poichè lesioni di tale specie si producono anche per l'iniezione di composti solubili dell'antimonio, ben si comprende che con il solfuro esse abbiano un carattere di maggior gravità : in tal caso si tratta d'una vera azione locale.

b. Sintomi generali d'avvelenamento. — Due caratteristiche di questi sintomi richiamano la nostra attenzione : la lentezza della comparsa ; la grande somiglianza con quelli prodotti da altri composti solubili dell'antimonio : ad es. dal tartaro emetico.

Il fatto della loro tarda insorgenza è attribuibile alla lentezza con la quale viene raggiunta in circolo la concentrazione minima sufficiente di prodotti solubili e attivi, in ragione della scarsa solibilità del solfuro.

Il fatto che essi si possano considerare uguali a quelli che si osservano con il tartaro emetico, è tanto più facile a spiegarsi, quando si consideri che iniettando il solfuro con molta verosimiglianza passa poi in circolo (in seguito ai mutamenti di stato fisico e di natura chimica sopra descritti) del triossido d'antimonio ; composto che assai probabilmente si forma in circolo anche iniettando del tartaro emetico : è noto come con grande facilità quest'ultimo dia del Sb_2O_3 in presenza di carbonati alcalini.

Che poi tra l'azione farmacologica dei due composti d'antimonio ora considerati si osservi anche qualche differenza, è agevole a interpretarsi. E' evidente come con il tartaro emetico debbano mancare lesioni polmonari, essere meno gravi le lesioni epatiche, e non si possa

produrre la morte, subito dopo l'iniezione, per diffusa embolia polmonare.

Le lesioni polmonari, i fenomeni di embolia che si hanno con il solfuro sono manifestazioni patologiche che si aggiungono a quelle che si osservano in genere per tutti i composti d'antimonio. I fattori di tossicità si complicano pertanto nel caso del solfuro: per questo la grafica che si ottiene dalle variazioni del tempo di sopravvivenza in funzione della dose, é più complessa che per il tartaro emetico (1).

La minor tossicità del solfuro deve mettersi in rapporto con la sua scarsa solubilità: i prodotti solubili passano in circolo lentamente, e la concentrazione che essi raggiungono è influenzata in modo sensibile dai subentranti processi di eliminazione.

E poichè nel polmone e nel fegato, dove il solfuro si fissa, le dosi elevate producono anche gravi alterazioni di circolo, è chiaro come in tali casi il passaggio in circolo di prodotti solubili debba risultare più lento e ostacolato; e come pertanto la differenza di tossicità fra solfuro e tartaro emetico divenga più evidente con il crescere della dose.

c. Scomparsa dei granuli di Sb_2S_3 amorfo. — Si è veduto come questi granuli scompaiano più rapidamente dal polmone che non dal fegato. E' naturale che ciascun organo in dipendenza alle particolari caratteristiche e proprietà chimiche, chimico-fisiche e funzionali, infhluisca sulla velocità di soluzione e di trasformazione del solfuro in altri composti (2).

Nello studio dell'azione del Sb_2S_3 non si è finora fatto cenno di quanto possa venire attribuito all'anione solfidrico. Pare certo che i prodotti i quali da esso si formano; in questo caso, per la lentezza con la quale si svolgono, non abbiano importanza farmacologica.

Invero per l'idrolisi del solfuro potremo avere un lentissimo svolgimento di H_2S, che come è noto, può venire eliminato come tale per via respiratoria senza recar danno, o può venire ossidato completamente passando a forme chimiche inocue (3). Anche ammettendo

(1) Nel caso del solfuro la grafica sembra risulti di tre curve: quella per piccole dosi con le quali i fattori di tossicità prevalenti sono i comuni dell'avvelenamento da antimonio; quella per dosi medie con le quali prevalgono le gravi lesioni del polmone; quella per dosi alte (vicinissima all'asse delle ascisse) con le quali la morte è dovuta a embolia polmonare.

(2) Anche con il solfuro di mercurio, che è circa cento volte meno solubile di quello d'antimonio, e che appunto per la minima solubilità si mantiene assai lungamente nei tessuti dando per solito lesioni nulle o trascurabili, furono notate (27) solo nel polmone alterazioni di una certa gravità attribuibili alla più rapida trasformazione chimica del solfuro in questo organo.

(3) E' probabile che in tale passaggio H_2S — H_2SO_2 vi sia uno stadio intermedio di solfo libero; che ho potuto osservare nel polmone con il solfuro d'arsenico, e meno sicuramente con quello di antimonio.

che una ossidazione si svolga direttamente o sulla molecola del solfuro, o sui prodotti della dissociazione idrolitica, è chiaro come i composti che si possono ottenere dall'anione solfidrico, sieno sempre quelli ora considerati.

8. — ESPERIENZE PER VIA SOTTOCUTANEA.

Il solfuro di antimonio colloidale venne anche iniettato sotto cute e nei muscoli di conigli e di cavie : i risultati furono analoghi con le due vie e nelle due specie. Per brevità riferisco solo le esperienze per via ipodermica nei conigli.

L'iniezione era fatta con le norme dell'asepsi, sul fianco, dopo tagliato il pelo. A tempi determinati gli animali venivano uccisi e scollando la pelle si scoprivano i punti del connettivo dove il colloide era stato iniettato.

Le esperienze sono riassunte nella Tabella V.

(Tabella V, s. p. 55).

Dopo l'iniezione, per qualche ora, all'esame esterno della cute non si osservano alterazioni. Dopo 24-48 ore (a meno che la dose iniettata non sia assai piccola) compare una macchia biancastra, tonda, a margini netti e rilevati, contornata da alone rosso ; la pelle in corrispondenza di questa zona è dura, rigida, non scorre più sul sotto-cutaneo. I peli si staccano con facilità. Queste lesioni persistono a lungo.

Scollata la pelle di osserva quanto è descritto nella Tabella V. Da questa risulta pure che i granuli di Sb_2S_3 solido scompaiono assai lentamente. L'assorbimento (Vedi rapporto $f = \frac{d}{e}$) fu certamente minore di g 3×10^{-5} al giorno per una dose di g 0,00126 (Esp. 43). Con dosi assai piccole la reazione del tessuto manca oppure è molto lieve, e la scomparsa dei granuli avviene più rapida.

(Esp. 45 e 46, assorbimento giornaliero g 3×10^{-5} e 6×10^{-5}).

E' chiaro come le gravi alterazioni che si producono per dosi elevate, debbano ostacolare l'assorbimento.

Quanto si disse nei precedenti capitoli intorno ai mutamenti di fase del solfuro colloidale, alla solubilità, ossidabilità del solfuro amorfo fissato nei tessuti, al prodursi delle lesioni locali, alla progressiva diminuzione e scomparsa dei granuli; vale anche per l'interpretazione dei fenomeni che si osservano quando la via d'introduzione è l'ipodermica. Tuttavia prima di passare oltre credo opportuno chiarire qualche punto.

Introdotto sottocute il Sb_2S_3 colloidale, non si deve più parlare di azione del colloide, bensì di azione del solfuro solido. Ma se si dicesse che è assolutamente identico introdurre per via ipodermica

TABELLA V.

Iniezione di Sb_2S_3 colloidale per via ipodermica nei conigli.

Esperienza Nº	Sb_2S_3 iniettato al %	Sb_2S_3 iniettato in cm^3	Sb_2S_3 iniettato in g	L'animale viene ucciso dopo	Rapporto $f = \frac{d}{e}$	OSSERVAZIONI.
a	b	c	d	e	f	g
38	0,1265	1	0,00126	10 primi	—	Macchia ranciata intensa, rotonda, a contorni netti. Nessuna reazione del tess.
39	0,1265	1	0,00126	10 ore	—	Macchia ranciata intensa, rotonda a contorni netti. Dilatazione vasale periferica. Qualche piccola emorragia puntiforme.
40	0,1265	1	0,00126	1 giorni	0,00126	Macchia ranciata intensa, rotonda, a margini netti. Perifericamente emorragie puntiformi e alone biancastro.
41	0,1265	1	0,00126	4 giorni	0,00031	Macchia ranciata intensa, rotonda, contornata da alone edematoso, spesso, biancastro.
42	0,1265	1	0,00126	23 giorni	0,00005	Macchia ranciata intensa, rot., circondata da una zona di necrosi grossa come una nocciola. Attorno a questa zona, un alone rossastro.
43	0,1265	1	0,00126	40 giorni	0,00003	Piccola macchia ranciata appena visible, in una zona di sottocutaneo dura, fibrosa.
44	0,0126	0,5	0,00006	1 giorno	0,00006	Macchia gialla circondata da alone bianchiccio. Piccole emorragie.
45	0,00126	0,5	0,000006	1 giorno	0,000006	Piccola macchia sfumata, gialla.
46	0,00126	0,5	0,000006	2 giorni	0,000005	Nulla.

del solfuro amorfo solido o del solfuro colloidale, non sarebbe esatto: in quest'ultimo caso i granuli che si formano sono molto più fini e la loro fissazione nei tessuti più intima, in conseguenza di fenomeni di adsorbimento e di neutralizzazione di carica con colloidi organici.

La definitiva scomparsa dei granuli dal sottocutaneo avviene in un tempo molto più lungo che nel fegato e nel polmone. Ciò è attribuibile in parte alle diverse condizioni chimiche, circolatorie, funzionali del sottocutaneo, ma in parte anche al fatto che in tale tessuto la precipitazione del colloide avviene in un'unica zona ristretta. Manca dunque in questo caso una fine e uniforme distribuzione del solfuro. Anche da un punto di vista esclusivamente fisico si comprende come la rapidità di assorbimento debba essere minore.

La lentezza dell'assorbimento è tale che pur iniettando dosi più alte della minima letale per via endovenosa (1), non si osserva alcun sintomo d'avvelenamento.

9. — SOLFURO DI ANTIMONIO E SOLFURO DI ARSENICO COLLOIDALI.

La ben nota simmetria di comportamento chimico e farmacologico fra antimonio e arsenico si osserva anche nel caso dei solfuri ora ricordati. Tuttavia non è precisamente di essa che vuol trattare questo capitolo, ma piuttosto dei fattori cui debbono attruibuirsi alcune differenze tra il comportamento dell'uno e dell'altro solfuro nell'organismo. Per brevità e per chiarezza, gli elementi in base ai quali è stabilito il confronto fra i due solfuri sono riassunti nella Tabella VI (2).

(TABELLA VI, s. p. 57)

Poichè i due colloidi sono assai sensibili alle azioni precipitanti, qualunque sia la via di introduzione (3) mutano rapidamente di stato fisico nell'organismo e passano da fase dispersa a fase solida amorfa. La rapidità di tale passaggio (la quale toglie ogni influenza al grado di dispersità, così che la più alta dispersità del solfuro di arsenico non è punto avvertibile nell'azione farmacologica) è certamente minore per

(1) Esp. 47 = Coniglio Kg. 1,120. Si iniettano nel sottocutaneo cm^3 4 di sol. Sb_2S_3 colloidale g. 0,3795 % (Soluz. V^a della Tab. I) Sb_2S_3 iniettato g. 0,00152; per Kg. g. 0,00135. Nessun sintomo. Questa è l'unica esperienza nella quale fu impiegata; per evidenti necessità sperimentali: una soluzione a concentrazione diversa da quella di g. 0,1265 %: perciò è riferita in nota.

(2) I dati delle colonne *b, d, g, h, i, l, m* sono tolti per il solfuro di antimonio da questo lavoro, per il solfuro d'arsenico da un mio lavoro precedente (6); quelli della *c* da Schulze (9) quelli della colonna *e* da Weigel (16) quelli della *f* per il solfuro di antimonio da Schenck (28) per il solfuro di arsenico da Waud (29) quelli della *e* dai miei lavori e per la solubilità del triossido di antimonio da Schulze (9) per la solubilità del triossido di arsenico da Bruner e Tolloczko (30).

(3) Le esperienze fatte per via gastrica non vennero riferite per il loro scarso interesse. Ma è certissimo che appena a contatto del contenuto gastrico il colloide precipita. E come se si somministrasse pertanto del solfuro di antimonio amorfo.

TABELLA VI.

Solfuro	Dispersità della fase colloidale: diametro dei granuli in μμ	Sensibilità alle azioni precipitanti: Concentrazione minima precipitate di Na Cl in g Mol per L	Sensibilità alle azioni precipitanti: Per aggiunta di soluzione di gelatina non dializzata g. 1 %	Solubilità del solfuro precipitato in g Mol per L a 18°	Ossidabilità del solfuro precipitato	Organi nei quali si fissa dopo iniettato nelle vene	Il solfuro fissato nel polmone scompare dopo ore	Velocità di assorbimento del solfuro iniettato sottocute: g Mol per giorno	Composto nel quale verisimilmente il solfuro si trasforma nell'organismo e solubilità di tale composto in g Mol per L	Dose minima letale del solfuro coll. iniettato per via endovenosa nel coniglio, e dose minima letale di un composto solubile. (in g di Sb e di As per kg di coniglio)
a	b	c	d	e	f	g	h	i	l	m
Sb_2S_3	25	0,1266	non precipita	5.20×10^{-6}	A t. ambiente e all'aria, si ossida lentamente e parzialmente.	Polmone e Fegato (poco nella milza e nel midollo osseo)	50	1.40×10^{-7}	Sb_2O_3 $3,3 \times 10^{-4}$	0,0071 (Tartaro emetico 0,0045)
As_2S_3	8	0,0806	precipita	2.10×10^{-6}	Riscaldato con acqua comincia a ossidarsi a temperatura oltre i 35°	Polmone	43	5.05×10^{-7}	As_2O_3 $838,0 \times 10^{-4}$	0,0048 (acido arsenioso 0,0037)

il solfuro di antimonio, che è meno sensibile agli agenti precipitanti. Questa minore rapidità non è rilevabile negli effetti quando la via di introduzione è la gastrica, l'ipodermica, l'intramuscolare, ma allora che il colloide viene iniettato nelle vene, manifesta una influenza considerevole. E invero mentre il solfuro di arsenico si fissa completamente nel polmone, quello di antimonio solo in parte si arresta nei capillari di questo organo, in parte riesce a superare il piccolo circolo, ed entra nella circolazione génerale, dalla quale poi scompare per raccogliersi negli elementi connettivali del fegato.

Successivamente il solfuro amorfo, qualunque sia il tessuto nel quale esso è fissato, scompare, in modo lento, e in seguito a mutamenti fisico-chimici e chimici che possiamo così rappresentare schematicamente :

Sb_2S_3	⟶	Sb_2S_3	⟶	Sb_2O_3
As_2S_3	⟶	As_2S_3	⟶	As_2O_3
amorfo	⟶	sciolto	⟶	prodotto di
fase solida		fase liquida		ossidazione

E' notevole come la scomparsa dai tessuti (particolarmente dal sottocutaneo) sia assai più lenta per il solfuro di antimonio. Questo fatto se ci spiega da un lato come avvenga che la minor tossicità dei solfuri in confronto di altri composti solubili, sia più evidente per il solfuro di antimonio (vedi confronto fra dosi minime letali), può sembrare d'altra parte in contrasto con la maggiore solubilità e la più facile ossidabilità di questo solfuro.

Che solubilità e ossidabilità debbano influire sulla rapidità dell'assorbimento è certissimo ; ma é chiaro che non si deve dimenticare l'influenza esercitata dalla solubilità del prodotto di ossidazione.

A circolazione integra questo potrebbe venire allontanato facilmente, donde rottura della condizione di equilibrio e passaggio in soluzione di nuovo solfuro ; ma a circolazione alterata, come nel sottocutaneo (dove il solfuro è al centro d'una zona di necrosi) questo non può avvenire, allora la solubilità dell'ossido (254 volte più piccola per quello di antimonio) influisce indubbiamente sulla rapidità dei passaggi sopraricordati (1).

---

(1) Per i composti di antimonio in generale, è detto nella letteratura che essi vengono assorbiti difficilmente. La lentezza nella comparsa dei fenomeni tossici la quale si osserva anche per l'introduzione in circolo di tali composti in dose elevata, proverebbe che « es volziehiet sich... der Ubergang des Antimons auch aus dem Blute in die Gewebe nur auxerst langsam » (31). Tuttavia è da notare che questa lentezza di passaggio non esiste affatto ; come dimostrò il Masoin (23); per il tartaro emetico, che è proprio il composto di antimonio più largamente sperimentato e al quale si referisce per solito chi parla di azione dell'antimonio in generale. E' molto verisimile che il lento comparire dei fenomeni tossici sia invece attribuibile alla lenta trasfo- mazione della molecola $SbO.C_4H_4O_6K$, per sè poco attiva, in forme chimiche più attive ; verosimilmente in $Sb_2 0_3$ (anche in vitro questa trasformazione in presenza di una debole concentrazione di carbonati alcalini avviene lentamente).

10. — RIASSUNTO E CONCLUSIONE

Il solfuro di antimonio colloidale ottenuto in acqua dalla reazione fra tartrato di antimonile e potassio, e acido solfidrico ; è molto sensibile alle azioni precipitanti : in conseguenza, qualunque sia la via di introduzione nell'organismo assai rapidamente passa da fase dispersa, colloidale, a fase granulare, solida. Questo rapidissimo passaggio quando il colloide è introdotto nel sottocutaneo, o nei muscoli determina una fissazione locale immediatà, nei tessuti, di solfuro solido, finemente diviso.

Quando è iniettato nelle vene la precipitazione avviene in circolo ; allora parte del solfuro si fissa nei capillari del polmone (e se la dose è molto elevata può produrre la morte per diffusa embolia polmonare), parte entra nella grande circolazione e si raccoglie quasi esclusivamente negli elementi connettivali del fegato.

Successivamente nei tessuti dove il solfuro è fissato si manifestano delle lesioni locali ; mentre a poco a poco i granuli di solfuro vanno scomparendo. Questi fenomeni sono legati a mutamenti di stato fisico e chimico del solfuro, che assai verisimilmente passa da solfuro amorfo (fase solida) a solfuro disciolto (fase liquida) e da questo a triossido di antimonio che viene assorbito.La velocità di tali mutamenti dipende dal grado di suddivisione, dalla più o meno fine distribuzione nei tessuti, dalla solubilità, dalla ossidabilità del solfuro, dalla solubilità del prodotto di ossidazione, dalle caratteristiche chimiche, anatomiche, funzionali, dell'organo dove il solfuro è fissato. Essa è così piccola quando il solfuro si trova sotto cute o nei muscoli, che non compaiono mai fenomeni generali anche per dosi assai alte.

Quando invece il solfuro è fissato nel polmone e nel fegato ; purchè la dose sia sufficiente ; si manifestano dei sintomi d'avvelenemncto generale, uguali a quelli che si osservano con qualsiasi altro composto di antimonio; tuttavia in ragione del lento assorbimento il solfuro risulta meno tossico di altri composti solubili ad es. del tartaro emetico.

L'azione farmacologica del solfuro di antimonio colloidale è pertanto fondamentalmente identica a quella di un sale solubile di antimonio ; ne differisce solo per il modo con il quale si estrinseca : è un'azione lenta; prolungata, assai intensa nei tessuti e negli organi dove il solfuro si è fissato, legata a delle speciali condizioni di equilibrio tra varie fasi.

Che questa azione possa essere sfruttata a scopo terapeutico, specie in forme morbose a localizzazioni polmonare ed epatica, è possibile ; oserei anzi dire che è probabile, rammentando quanto sieno

gravi le lesioni e le localizzazioni epatiche in quelle infezioni protozoarie; particolarmente nella tripanosomiasi e nella leishmaniosi; che dalla terapia antimoniale sono combattute con efficacia oggi indiscussa.

Dal punto di vista dell'azione farmacologica dei colloidi in generale, tra quanto venne riferito alcuni fatti interessano particolarmente:

a. — Dopo l'iniezione del solfuro colloidale nelle vene, per qualche ora non si osserva di solito alcun fenomeno: questo conferma quanto fu messo in luce anche per altri colloidi (solfuro di arsenico, di bismuto, di mercurio ecc.) e cioè che alla fase colloidale non si può attribuire alcuna apprezzabile azione diretta Inoltre, poichè subito dopo l'iniezione si ha il rapido mutamento di fase sopra detto, si deve anche concludere che l'organismo non reagisce in modo sensibile alla precipitazione in circolo del colloide.

b. — Si è detto in principio (pag. 2) che il grado di dispersità d'un colloide, può avere notevole influenza sul modo di ripartizione nell'organismo, e sulla rapidità del passaggio da fase colloidale a fase liquida e da questa eventualmente a nuove forme chimiche. Questa influenza per il solfuro di antimonio colloidale; che pur è altamente disperso; non può affatto manifestarsi in causa della rapida precipitazione; e in generale appunto non si manifesta per tutti quei colloidi che sono assai sensibili alle azioni precipitanti.

c. — Avvenuta la fissazione del solfuro negli organi, i fenomeni tossici che si possono manifestare sono secondari a mutamenti di stato fisico e chimico sulla cui velocità influiscono diversi fattori. Nel caso del solfuro di antimonio; e specialmente dal confronto fra questo solfuro e quello di arsenico; è stata messa in particolare evidenza l'importanza di un fattore che certamente ha valor generale e che non venne fino ad ora considerato: la solubilità del composto chimico nel quale il solfuro si va trasformando.

BIBLIOGRAFIA.

1. H. G. PLIMMER, I. D. THOMSON, Further results of the esperim. treatment of trypanosomiasis in rats. *Proc. Roy. Soc.* London. Ser. B, Vol. 80, p. 1, 1907.

2. R. LURZ, Versuche mit dem Trypanosomenheilmittel Trixidin bei schlafkranken Menschen. *Arch. für Schiffs- und Tropenhygiene.* Bd. 18, 212, 1914.

H. WERNER, Trypasafrol und Trixidin bei Trypanosomiasis. *Arch. für Schiffs- und Tropenhygiene.* Bd. 18, 246, 1914.

V. D. HELLEN, Versuche zur Behandlung von Schlafkranken mit Trixidin. *D. med. Woch.* Bd. 40, 388, 1914.

G. L. HOFFMANN, Chemotherapeutische Studien über die intrave-

nöse Verwendung von Antimontrioxyd bei experimentellen Trypanosomeninfektionen. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt.* Bd. 80, 261, 1915.

3. W. KOLLE, Chemotherapeutische Experimentalstudien bei Trypanosomeninfektionen. *Zeitschrift f. Immunitätsforschung,* Bd. 19, 66, 1913.

C. RUSSO, La Chimioterapia dell' antimonio nella Trypanosomiasi sperimentale. *Annali d'Igiene sperimentale,* Vol. 24, 353, 1914.

AUBERT, MICHELLI, Essais de traitement des infections expérimentales à trypanosoma gambiense et dimorphon avec des suspensions milieuses d'arsenic et d'antimoine (Métoleine). *Bull. Soc. Path. exot.* Vol. 8, 28, 1915 (citato da H. Schmidt, Antimon in der neueren Medizin. Dresden 1922).

BRAHMACHIE BAHADUR, A preliminary report on the treatment of Kala-azar with intravenous injection of metallic antimony. *Ind. Med. Gazette,* Vol. 50, 455, 1916.

BRAHMACHIE BAHADUR, Further observations on the treatment of Kala-azar and cases treated with metallic antimony, antimonyl-sodium-tartrate, formaldehyde and other drugs. *Ind. Med. Gazette.* Vol. 51, 16, 1916.

BRAHMACHIE BAHADUR, Third report on the treatment of Kala-azar with special reference to the use of antimony and formaldehyde. *Ind. Med. Gazette,* Vol. 51, 173, 1916.

4. H. S. RANKEN, A preliminary report in the treatment of human Trypanosomiasis and Yaws with metallic Antimony. *Proc. Roy. Soc.* Ser. B. Vol. 86, 203, 1913.

5. L. ROGERS, Colloid antimony sulphide in Kala-azar. *Lancet* (1) 505-1919.

6. E. MENEGHETTI, Ueber die pharmakologische Wirkung des colloidalen Arsensulfids. *Bioch. Zeitschr.* B. 121, 1, 1921.

7. L. SABBATANI, Tossicità del solfo colloidale per iniezione endovenosa. *Pathologica,* Vol. 5, 1, 1913.

L. SABBATANI, Ueber die Wirkung des kolloider Schwefels je nach dem Wege seiner Einfuhrung in den Organismus. *Bioch. Zeitschr.* B. 59, 378, 1914.

E. MENEGHETTI, Influenza del colloide prottettore sull'azione farmacologica dei colloidi minerali. *XII Riun. della soc. It. per il progr. delle Sc. Catania,* Aprile 1923.

8. E. MENEGHETTI, Cambiamenti di stato fisico e chimico che i sali di argento subiscono nell'organismo. *Atti della Societa Medico-Chirurgica di Padova,* 1923.

9. J. SCHULZE, Antimontrisulfid in Wasseriger Lösung. *Journ. f. pr. Chem.* Vol. 27, 320, 1883.

10. F. BEILSTEIN. *Handb. der organ. Ch.* (dritte Aufl. erst. B. S. 791), Leipzig, 1893.

11. LANDOLT-BÖRNSTEIN, *Physikalisch-Chem. Tabellen* (Vierte Aufl. S. 601), Berlin 1912.

12. S. M. NEUSCHLOS, Untersuchungen über antagonistische Wirkungen zwischen Ionen gleicher Ladung. *Koll. Zeitschr.* B. 27, 292, 1920.

13. H. FREUNDLICH, Ueber das Ausfallen kolloidaler Lösungen durch Electrolyte. *Z. f. phys. Chem.* B. 44, 129, 1093.

14. S. E. LINDER, H. PICTON, Some metallic Hysrosulphides. *Journ. chem. Soc.* Vol. 61, 114, 1892.

15. R. ABEGG, *Handb. d. anorg. Ch.* (Dritter Band, dritte Abt., S. 601), Leipzig, 1907.

16. O. WEIGEL, Die Loslichkeit von Schwermetallsulfiden in reinen Wasser. *Zeitschr f. phys. Ch.* B. 58, 295, 1907.

17. R. ABEGG, *Handb. d. anorg. Ch.* (dritter Band, dritte Abt., S. 598), Leipzig, 1907.

18. H. NOTHNAGEL, M. J. ROSSBACH. *Nuovi elementi di Materia Medica e Terapia.* p. 251. Napoli, 1887.

19. L. SABBATANI, Funzione biologica del calcio. Parte prima. Azione antagonista fra citrato trisodico e calcio. *Memorie della Reale Accademia delle Scienze di Torino,* serie II, Tom. 51, 267, 1901.

20. L. SABBATANI, Ricerche farmacologiche sul ferro. I° Azione del cloruro ferrico. *Arch. di Fisiol.* Vol. 16, 63, 1918.

21. P. MARFORI, *Trattato di Farmacologia e Terapia.* 2ª Ed. p. 101, Napoli, 1918.

22. T. SOLOWEITSCHYK, Ueber die Wirkungen der Antimonverbindungen auf den thierischen Organismus. *Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol.* B. 12, 438, 1880.

23. P. MASOIN, De la rapidité d'absorption des poisons par l'organisme. *Arch. Intern. de Pharmac. et de Thérapie,* Vol. II. 465, 1903.

24. F. MICHIELS, Diverses agonies dues au tartre stibiè. *Arch. Intern. de Pharmac. et de Thérapie.* Vol. 25, 217, 1920.

25. L. SABBATANI. Azione farmacologica del solfuro di mercurio colloidale. *Arch. di Fisiol.* Vol. 23, 1, 1914.

26. E. MENEGHETTI. Ueber den kunstlichen hämorragischen Infarkt der Lungen. *Frankfurter Zeitschrift für Pathologie.* B. 27, 447, 1922.

27. M. QUARTRINI, Contributo anatomo-patologico allo studio sperimentale dell'azione biochimica e terapeutica del solfuro mercurio colloidale per via endovenosa. *Lo Sperimentale* — Vol. 69, 507, 1915.

28. R. ABEGG, *Handb. d. anorg. Ch.* (dritter Band, dritte Abt. S. 600), Leipzig, 1907.

29. I. GUARESCHI, *Nuova Enc. di Chimica* (Vol. IV p. 435), Torino, 1906.

30. LANDOLT-BÖRNSTEIN, *Physikalisch-Chem. Tabellen* (Vierte Aufl., S. 457), Berlin, 1912.

31. O. SCHMIEDEBERG, *Grundriss der Pharmakologie,* (6 Aufl., S. 520), Leipzig, 1909.

R. ISTITUTO DI STUDI SUP. — R. ISTITUTO TECN. G. GALILEI.
FIRENZE.

L'INDUSTRIA ITALIANA DELL'ITTIOLO NEL TRENTINO.

2ª Nota di

G. CORONEDI, (prof. di Farmacologia)

R. SALVADORI, (prof. di Chimica)

Poco dopo l'inizio della guerra mondiale, il nostro mercato chimico-farmaceutico rimase presso che sprovvisto di alcuni medicamenti assai preziosi, di provenienza straniera e in particolar modo germanica, a segno che i pratici ne dovettero ben presto con vivo rammarico deplorare la mancanza. Tra questi rimedî l'ittiolo stava in prima linea, perchè specialmente i dermatologi, in verità ed a ragione, non sapevano come sostituirlo nell'esercizio quotidiano delle svariate applicazioni, che il classico farmaco ha trovato da tempo e con incontrastato successo nella terapia delle malattie cutanee.

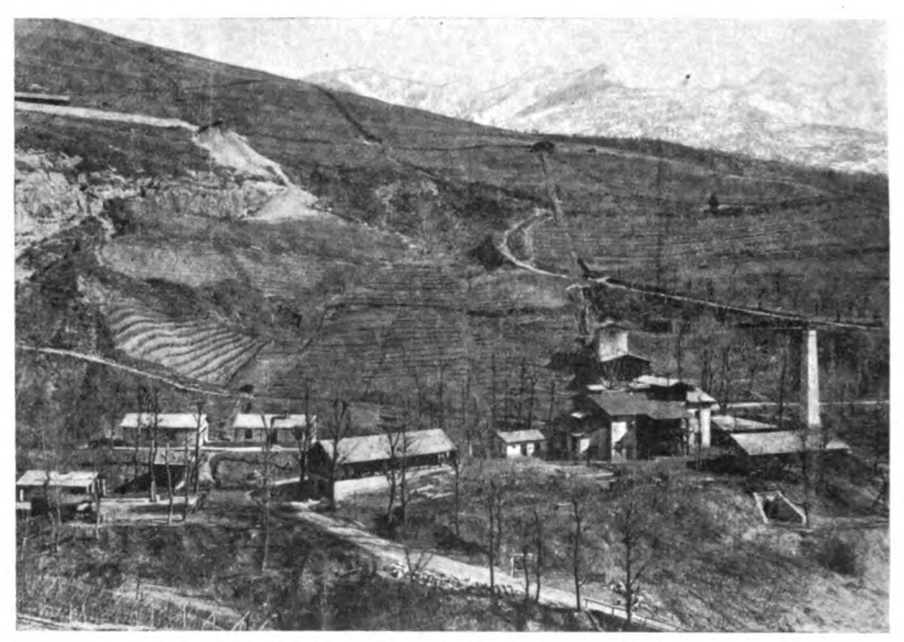
Questa difficile e penosissima condizione di cose fu in breve lo stimolo efficace che spinse alla ricerca febbrile di prodotti pari, destinati a riempire la lamentata lacuna ; e, come apparirà dal testo della presente sommaria comunicazione, i risultati della ricerca medesima sono alla fine provvidenzialmente riusciti tali da permetterci. di ritenere assicurato il pieno conseguimento dello scopo. In realtà, oggi il nostro paese è in grado di produrre assai oltre la quantità del l'ottimo solfoittiolato ammonico, che può soddisfare il bisogno nazionale, consentendo anche l'esportazione del prodotto in parola.

Noi abbiamo di persona partecipato agli studî sperimentali che dovevano condurre alla soluzione definitiva del problema : il nostro lavoro fu già reso di pubblica ragione; e, quindi, in questa breve nota ci limitiamo a completarlo e a riassumerlo, sopratutto per informarne quelli dei Colleghi a cui per avventura fossero sfuggite le nostre precedenti pubblicazioni.

Salendo a ritroso la valle dell'Adige da Trento sino a S. Michele, indi svoltando ad occidente, oltrepassati i burroni della Rocchetta, si apre l'ampia valle di Non; in questa valle, a 37 Km. da Trento, sulla

linea tramviaria Trento-Malè, trovasi il villaggio di Mollaro (alt. m. 472) e sulla montagna a nordest di questo (a circa un km.) giace la miniera di S. ROMEDIO.

Intorno ai caratteri geologici del giacimento, ecco i dati fondamentali. Dallo studio fatto da eminenti geologi si può dedurre trattarsi di schisti bituminosi dolomitici appartenenti al Trias superiore. Il giacimento è molto ricco e si estende per parecchi Kmq., con uno spessore



MINIERA E STABILIMENTO INDUSTRIALE DI S. ROMEDIO.
(Mollaro-Trento).

variabile da un minimo di m. 0.60 a un massimo di m. 3. L'aspetto dello schisto ed il suo comportamento al calore lo ravvicinano assai a quello bituminoso della dolomia principale delle Alpi settentrionali (Seefeld), dal quale, come è noto, si estrae l'olio adibito alla preparazione dell'ittiolo tipico.

Durante la guerra mondiale, la miniera servì alla autorità militare austriaca per ricavarne prodotti greggi, largamente usati a scopo veterinario. Nel 1919, la Società Miniera di S. ROMEDIO riprese la sua regolare attività; ed oggi, per mezzo dei suoi moderni, razionali e grandiosi impianti e lo studio dei suoi tecnici, trovasi in grado di mettere sul mercato grande quantità di prodotto medicinale che nulla più lascia a desiderare.

L'ittiolato solfoammonico di S. ROMEDIO, che, come vedremo, merita effettivamente la qualifica di Ittiolo *pari*, presenta le proprietà seguenti.


I
II
III

Dall'olio ottenuto per distillazione frazionata dello schisto — in seguito a rettificazione — si separa la porzione, la quale — convenientemente solfonata — dà origine al prodotto di cui esponiamo la composizione chimica percentuale:

Solfo totale	14.42
Solfo solfidico	8.41
Solfo solfonico	6.01
Ammoniaca	3.02
Ceneri	0.33
Estratto secco	50.00

Tale prodotto si mostra perfettamente solubile in acqua, completamente ed in ogni proporzione miscibile con glicerina tanto anidra quanto acquosa; si scioglie in volumi eguali di alcool e etere nella stessa misura dell'ittiolo tipo tedesco (1): oltre a ciò, sia in vaselina che in lanolina, dà emulsioni perfette e stabili.

Nell'intento di assicurare l'identificazione farmaceutica dell' Ittiolo medicinale con mezzi semplici, cioè accessibili ai comuni laboratori di farmacia, prendendo per tipo l'Ittiolo Cordes, abbiamo intrapreso speciali indagini comparative, le quali ci hanno condotti a proporre la seguente reazione differenziale: trattando gr. 2 di ittiolo con 4 gr. di olio di vaselina pura, e agitando, si ottiene una emulsione che si separa dopo qualche tempo in due strati. Lo strato dell'olio di vaselina assume una distinta colorazione rosea; questa prova è caratteristica per l'ittiolo tedesco e lo stesso comportamento offre il prodotto di S. ROMEDIO. Mentre, ripetendo il saggio con numerosi altri prodotti commerciali del genere, si ha semplicemente una tinta giallognola. Uno sguardo alla figura basta ad illustrare la descrizione del fatto. (Veggasi in proposito l'annessa tavola a colori, in cui la provetta segnata col numero I corrisponde a un prodotto commerciale scadente, la provetta II corrisponde all'Ittiolo pari di S. ROMEDIO, la provetta III all'Ittiolo germanico marca Cordes).

All'esposizione dei risultati sperimentali concernenti il campo della farmacologia e della terapia gioverà premettere alcune considerazioni atte a chiarire l'importanza e la necessità del controllo farmacoterapico, quale prezioso ed indispensabile complemento dei dati fisicochimici riferiti. Come uno di noi ha ripetutamente sostenuto, questi ultimi da soli non bastano allo scopo, trattandosi di prodotti destinati a impiego medicinale, in quanto la prova biologica — superando in grado di sensibilità i reattivi chimici più squisiti e perfetti — può rivelare impurezze e deficienze di un preparato, non assolutamente rilevabili dai reattivi medesimi. Come appare a primo aspetto evidente, il con-

(1) Nessun ittiolo è completamente solubile nella predetta miscela, come per errore viene riportato in tutte le farmacopee quale carattere distintivo.

trollo accennato si richiede sopratutto nel caso dei così detti « prodotti farmaceutici pari », che se tali veramente risultano essere nel senso rigoroso della parola, nella prescrizione medica potranno, con coscienza tranquilla, sostituirsi ai brevettati. Se simili considerazioni hanno sempre grande valore, in materia di sostituzione, per medicamenti chimici di varia natura e provenienza, ne acquistano uno eccezionalmente notevole quando il prodotto farmaceutico non rappresenti già una individualità chimica definita, ma corrisponda piuttosto alla miscela dì varie sostanze, e tragga origine non dalla sintesi. ma dal laboratorio stesso della natura. È questo era proprio il caso nostro, poichè il medicamento conosciuto sotto il nome di Ittiolo o di Solfoittiolato ammonico equivale ad una miscela di numerose sostanze, e la materia prima, che serve a prepararle, viene raccolta da speciali miniere.

Ciò posto, quand'anche l'analisi chimica conducesse a dati sufficientemente concordanti con quelli ricavati analizzando i migliori prodotti omologhi commerciali, il medico non avrebbe, « per questo argomento solo », la sicurezza della identità nei riguardi della azione farmaco-dinamica e terapeutica-clinica.

L'esame della tabella analitica riportata sopra l'ittiolato solfoammonico di S. ROMEDIO, e specialmente il confronto tra questi dati e quelli ottenuti da varî autori analizzando campioni di ittiolo ottimo di marca tedesca, portano a constatare tra gli uni e gli altri una concordanza fortunata : al punto da ritenere — nel senso delle proprietà fisiche e chimiche — il prodotto degno di essere qualificato « pari » al prodotto originale germanico, meritatamente salito in fama come rimedio. Tuttavia le considerazioni premesse ci hanno indotto a istituire il controllo farmacoterapeutico, per ritenere risolto interamente il problema.

Tale controllo doveva consistere in due prove sperimentali successive : A. prova farmacologica ; B. clinica terapeutica.

Tralasciando i particolari relativi alle svariate e numerose esperienze eseguite su questo indirizzo, ci limitiamo ad esporne sommariamente i risultati o piuttosto le conclusioni che dai medesimi è lecito ricavare.

La prova farmacologica, prima di tutto, ha dimostrato in modo non dubbio l'estrema tolleranza delle varie superfici d'applicazione ; dell'intero organismo, ed in modo singolare del rene, rispetto al prodotto chimico-farmaceutico preso in esame.

Le ricerche dirette allo studio della azione fisiologica ci hanno autorizzati a conchiudere che l'ittiolato solfoammonico di S. ROMEDIO non solo per i caratteri fisico-chimici, ma eziandio per quelli farmacodinamici equivale all'ittiolo tipo della migliore qualità.

Arrivati a questo punto restava da completare il controllo mediante la prova terapeutica clinica, indispensabile per valorizzare il farmaco come rimedio.

Per conseguire nel modo più perfetto tale scopo, abbiamo stimato opportuno e razionale dirigere le prove tarapeutiche primieramente in quei campi della patologia e della clinica, nei quali una vecchia, larga e significativa esperienza ha procurato all'ittiolo solida e celebre riputazione come rimedio di così grande valore, da potersi considerare insostituibile. Dovevansi quindi praticare le esperienze preferibilmente nel campo della clinica dermatologica e in quello della ginecologia.

Con questo criterio direttivo — sotto la nostra personale garanzia di autenticità e di tolleranza rispetto al prodotto chimico farmaceutico — noi abbiamo incaricato di eseguire il delicato controllo varî Istituti Clinici universitarî, lasciando loro piena libertà di azione per ciò che poteva riguardare la posologia ed il metodo di somministrazione.

Le prove di controllo nel campo clinico sono state eseguite su vasta scala e per un periodo di tempo tanto lungo, quanto poteva richiedersi a raggiungere la maggiore esattezza nell'apprezzamento dei risultati e nella coscienziosa e precisa valorizzazione del prodotto da esaminare.

Senza perderci nell'esporre dati particolari risultanti dai documenti autentici, che noi teniamo a disposizione di chi volesse consultarli, siamo lieti di affermare che l'esperimente clinico ha confermato nel modo più desiderabile i risultati sperimentali fisico-chimici e farmacologici intorno al prodotto in questione.

I varî osservatori sono stati effettivamente concordi nello stabilire che : 1° L'ittiolato solfoammonico di S. ROMEDIO — senza discussione — messo alla prova terapeutica mostra di possedere tutti i requisiti proprî, che possono e debbono richiedersi alle migliori qualità di ittiolo autentico ; 2° che il prodotto esaminato possiede tutte le ben note e caratteristiche proprietà terapeutiche dell'ittiolo perfetto.

TENSION SUPERFICIELLE EN BIOLOGIE.

VIII. Tension superficielle des Matières médicamenteuses

PAR

W. KOPACZEWSKI, M. BEM et G. DE CASTRO.

Introduction.

L'un de nous a signalé dans ses travaux le rôle de la tension superficielle dans les phénomènes de choc par contact(1-2). Ils ont ainsi permis d'instituer une thérapeutique causale de ces phénomènes et ont créé un chapitre nouveau des médicaments, notamment des antifloculants.

Une controverse s'est engagée par la suite entre l'un de nous et A. LUMIÈRE sur le mécanisme d'action de l'hyposulfite de soude et celui des savons; en tant que substances permettant d'éviter les phénomènes de choc par contact (3). Cet auteur a exprimé l'opinion que l'hyposulfite de soude ne modifie nullement la tension superficielle du sérum des animaux d'expérience et que son action coniste dans la dissolution des floculés formés. Or, en vérifiant les mesures de A. LUMIÈRE, nous avons établi que sa technique expérimentale était entièrement erronée, puisque d'après cette technique, les savons n'abaissaient pas la tension superficielle ! Nous pouvons donc considérer l'opinion de A. LUMIÈRE comme non-fondée, d'autant plus que nos mesures, comportant tous les détails techniques (4), restent depuis deux ans sans infirmation de sa part.

En ce qui concerne les savons, nous avons démontré (5) qu'on ne peut nullement invoquer la formation des floculés des savons calciques dans le sang, ainsi que l'a voulu A. LUMIÈRE, car, à des doses employées pour empêcher le choc, les savons agissent uniquement par un abaissement de la tension superficielle propre qui est encore augmenté par la libération de l'hémoglobine, consécutive à la lyse.

De sorte qu'une nouvelle classe de substances les plus hétéroclites a pu être réunie, en se guidant par leurs propriétés antifloculentes (sels biliaires, savons, saponines, peptones, lecithines, hyposulfite de soude, etc.)

Ces travaux ont fait naître l'hypothèse que la tension superficielle joue, peut-être, un rôle dans l'action des différentes autres substances médicamenteuses; cette idée a été déjà exprimée en 1905 par J. TRAUBE (6). Nous présentons aujourd'hui les résultats de nos longues investigations, contenus dans les tableaux I - XVI et qui fixent pour la premièré fois quelques caractères physiques de ces substances.

I. — Vomitifs.

SUBSTANCES.	D	N'	α en dynes cm.	T'	TITRE.
Sulfate de C*u*	1.054	43.0	71.98	83.0	Sol. aq. 10 %
Ipeca	1.007	47.5	61.90	82.0	» saturée à 10° C.
Emetine	1.002	43.5	71.84	84.5	» 4 %
Apomorphine	1.001	41.0	71.78	77.0	» 2 %
Emetique	1.025	41.75	71.58	82.0	» 4 %

II. — Purgatifs.

SUBSTANCES.	D	N'	α en dynes cm.	T'	TITRE.
Sulfate de N*a*	1.045	42.00	73.14	79.0	Sol. aq. 10%
Sulfate de M*g*	1.041	42.00	72.80	83.0	» 10%
Phosphate de N*a*	1.044	42.00	73.00	255.0(213)	» 10%
Séné	1.044	57.0	53.81	261.0	Extr. aq. sat. à 15° C.
Aloès	1.001	44.75	69.60	81.0	» » »

III. — Modificateurs des Sécrétions.

SUBSTANCES.	D	N′	α en dynes cm.	T′	TITRE.
Terpine (+)	1.000	50.0	58.4	79.0	Sol. aq. à 0.4%
Pilocarpine *Chl* (+)	1.002	41.5	70.50	71.5	» » 4 %
Saponine (+)	1.002	47.5	61.58	198.0(188)	» » 2 %
Ac. benzoïque (+)	1.000	49.0	59.59	69.5	» » sat. 25°C (envir. 2 %)
Benzoate de *Na* (+)	1.021	48.0	62.0	80.0	» » 5 %
Acetate d'NH^3 (+)	1.058	42.0	73.55	106.0	» » 18.5 %
Atropine Sulf. (—)	1.000	40.75	72.05	71.5	» » 0.25%
Ac. camphorique (-)	1.000	52.0	56.15	75.0	» » 0.3 %
Agaric blanc (—)	1.010	59.0	49.98	69.0	Extr. aq. 10%

IV. — Diurétiques.

SUBSTANCES.	D	N′	α	T′	TITRE.
Acétate de K	1.078	41.25	76.22	69.0	Sol. aq. à 10%
Acétate de *Na*	1.035	41.5	72.83	136.0	» » 5%
Lactate de NH^4	1.028	41.5	72.34	89.0	» » 5%
Caféine	1.000	40.75	72.75	73.0	» » 1%
Théobromine	1.000	40.5	73.00	69.0	» » 1‰
Allylthéobromine	1.094	64.25	49.70	595 (213)	Pure.

V. — Narcotiques.

SUBSTANCES.	D	N′	α	T′	TITRE.
Chloroforme	1.480	178.0	24.58	150.0(188)	Pur
Ether	0.730	136.5	15.91	135.0(188)	»
Alcool ethylique	0.817	132.0	25.39	324.0(213)	»
Chlorure d'ethyle	1.000	43.0	21.48	71.0(72)	Sol. aq. sat. à 15° C.

(Suite).

SUBSTANCES.	D	N′	α	T′	TITRE.
Hydrate d'amylène	0.818	113.5	21.24	106.0(188)	Pur
Morphine	1.003	54.25	73.00	190.0(»)	Sol. aq. à 2 %
Cocaïne	1.004	57.14(54.0)	68.39	245.0(213)	» » » 2 %
Stovaïne	1.005	62.0 (»)	63.92	223.0(»)	» » » »
Novocaïne	1.010	42.50	69.98	222.0(188)	» » » »
Héroïne	1.000	47.5	62.50	247.5(»)	» » » 1 %
Luminal	1.000	41.5	71.58	199.0(»)	» » sat. à 25° C.
Dial	1.007	46.0	64.24	209.0(»)	» » à 2 %
Véronal	1.000	45.5	65.20	208.0(»)	» » sat. à 25°C(env. 6 ‰)
Trional	1.000	47.25	62.05	193.0(»)	» » » »
Sulfonal	1.000	49.25	60.37	189.0(»)	(env. 2 ‰)
Bromural	1.000	50.00	61.35	201.0(»)	» » » »
Adaline	1.000	46.5	65.20	190.0(»)	» » »
Somnifène	1.009	86.0	34.99	2175.0(213)	Pur
Chloral	1.059	68.1(54.0)	61.39	252.0(»)	Sol. aq. à 10 %
Uréthane	1.005	66.25(»)	60.00	220.0(»)	» » » 5 %
Chloralose	1.003	60.5 (»)	65.92	215.0(»)	» » sat à 15°C
Bromure de K	1.064	43.75	72.05	205.0(»)	» » » 1 %

VI. — Antipyrétiques.

SUBSTANCES.	D	N′	α	T′	TITRE.
Salicylate de *Na*	1.022	44.0	68.24	72.5	Sol. aq. à 5 %
Antipyrine	1.018	50.25	59.20	94.0	» » » 5 %
Acetanilide	1.010	47.00	62.74	70.5	» » sat. à 20°C

(Suite).

SUBSTANCES.	D	N′	α	T′	TITRE.
Phénacétine	1.006	44.0	68.13	69.0	» » Sat. à 20°C.
Salipyrine	1.002	51.5	56.82	77.0	» » » » (env. 0.6 °/oo)
Aspirine	1.005	44.5	69.97	69.0	» » » » (env. 4 °/oo)
Pyramidon	1.019	50.25	58.61	73.5	» » » » (env. 8 °/oo)
Cryogenine	1.007	44.0	68.09	70.75	» » » » (env. 6 °/oo)
Quinine sulf.	1.001	42.0	69.93	72.0	» » » » (env. 1.5 °/oo)

VII. — Vasomoteurs.

SUBSTANCES.	D	N′	α	T′	TITRE.
Nitrite de N*a* (+)	1.001	41.0	71.78	66.5	Sol. aq. à 1 %
Nitrite d'amyle(+)	0.875	150.0	16.99	49.0	Pur
Trinitrine (+)	0.816	109.0	29.96	--	Sol. alc. à 1 %
Iodure de N*a* (+)	1.054	43.5	71.09	67.0	Sol. aq. à 10 %
» » K (+)	1.032	42.5	71.34	54.0	» » » 5 %
Pyridine (+)	0.999	62.0	47.07	83.0	» » » 1 %
Adrénaline (—)	1.001	40.75	71.94	70.5	» » » 2 %
Ergotamine (—)	1.002	44.5	65.83	80.0	» » » 5 %

VIII. — Anticoagulants.

SUBSTANCES.	D	N′	α	T′	TITRE.
Chlorure de C*a*	1.010	54.0	73.75	230.0(213)	Sol. aq à 1 %
Acide citrique	1.022	55.0	73.34	165.0(»)	» » 5 %
Nucléïnate de N*a*	1.009	42.5	69.18	69.5	» » 1 %
Gomme arabique	1.016	47.5	63.23	840.0	» » 10 %
Hirudine	1.000	40.25	73.02	69.0	1 paillette p. 10 cm. de H^2O
Peptone	1.014	71.25(54.0)	56.34	216.0(213)	Sol. aq. à 5 %

IX. — Antifloculants.

Substances.	D	N'	α	T'	Titre.
Oléate de *Na*	1.006	92.0	31.93	214 (213)	Sol. aq. à 2 %
Hyposulfite de *Na*	1.024	41.25	71.35	327 (»)	» » 5 %
Glycochocolate de *Na*	1.002	74.0	39.86	72.0	» » 1 %
Taurochocolate de *Na*	1.002	68.5	43.70	69.0	» » 1 %
Lecithine	1.003	45.5	64.11	94.0	Sol.aq.sat à 15° C.
Bicarbonate de *Na*	1.056	56.0(54.0	74.19	55.0	» » à 10 %
Carbonate de *Na*	1.037	54.0(54.0)	73.80	60.5	» » » »

X. — Antilytiques.

Substances.	D	N'	α	T'	Titre.
Cholesterine	1.000	40.5	72.15	70.0	Sol.aq. sat à 150 C.
Citrate de *Na*	1.006	41.0	71.68	75.0	Sol. aq. à 1 %
Ammoniaque	1.000	40.5	72.15	75.0(74)	» » » 1 %
Soude caustique	1.000	40.25	72.56	78.0(74)	» » » 1 %
Sulfate de *Zn*	1.060	47.75	64.84	88.0	» » » 10 %

XI. — Protéinothérapie.

Substances.	D	N'	α	T'	Titre.
Peptone (Chapotot)	1.014	71.25(54.0)	56.34	216 (213)	Sol. aq. à 5 %
Albumine d'œuf	1.007	47.0	62.56	80.0 (78)	» » 1 %
Lait	1.028	57.0	52.98	125.0	Pur
Caséïne	1.006	60.0	51.84	105.0	Sol. ammon. 1 % (NH_4 à 5 %)
Hémoglobine	1.006	45.25	64.90	81.0 (78)	Sol. sat. à 15° C

XII. — Vaccins.

(Institut Pasteur).

SUBSTANCES.	D	N′	α	T′	TITRE.
Anticholérique	1.010	44.5	69.93	71.0	Pur
Antityphique	1.001	43.0	68.37	69.0	»
Antistaphylococcique (Anthrax.)	1.009	41.0	71.62	70.5	»
Antistaphylococcique (Osteom.)	1.009	42.0	71.02	70.0	»
Antigonococcique	1.010	44.25	69.05	70.5	»
Antipesteux	1.011	43.5	67.58	69.0	

XIII. — Serums.

SUBSTANCES.	D	N′	α	T′	TITRE.
Sérum normal de cheval	1.030	47.5	63.70	325.0(213)	Pur. récent
» antidiphtérique	1.027	47.0	65.35	313.0(»)	» »
» » dysentérique	1.029	48.0	65.11	681.0(»)	» »
» » charbonneux	1.028	47.0	65.29	435.0(»)	» »
» » tétanique	1.028	46.0	64.29	376.0(»)	» »
» » meningococcique	1.028	50.0	60.05	465.0(»)	» »
» stréptococcique	1.027	46.75	65.99	445.0(»)	» »
» » pneumococcique	1.026	48.0	64.98	360.0(»)	» »
» » pesteux	1.028	47.0	65.27	438.0(»)	» »
» » œdématiens	1.028	47.5	63.91	480.0(»)	» »
» » sporogène	1.028	48.5	62.92	520.0(»)	» »
» » perfringens	1.028	47.0	65.28	509.0(»)	» »
» » vénimeux E. R.	1.028	46.0	64.28	463.0(»)	» »
» » » A. N.	1.028	48.5	62.85	468.0(»)	» »
» » » A. O.	1.029	48.25	63.56	440.0(»)	» »
» » » cobra	1.028	45.5	66.00	420.0(»)	» »

XIV. — Extraits d'organes.

SUBSTANCES.	D	N'	α	T'	TITRE.
Thyroïde	1.042	70.5	41.93	549.0	«Exolysat.»
Hypophyse	1.065	59.5	49.79	348.0	»
Surrénale	1.043	48.5	66.52	132.0	»
» Adrénaline	1.001	40.75	71.94	70.5	Sol. aq. à 2 °/°°.
Ovaires	1.039	53.0	57.19	318.0	«Exolysat.»
» Flavéïne	1.057	57.5	53.78	335.0	»
» Sistomensine	1.000	75.5	28.24	62.0	Sol. aq. sat. à 15°C
» Agomensine	1.009	62.0	47.50	69.0	Sol. aq. à 1 %.
Testicules	1.160	54.5	62.15	414.0	«Exolysat.»
Foie	1.069	59.5	52.44	348.0	»
Rein	1.029	76.0	39.73	410.0	»
Prostate	1.032	71.0	42.42	392.0	»
Pancréas	1.050	69.5	47.71	138.0	»
Lymphe	1.085	51.25	61.72	182.0	»
Moëlle	1.175	56.0	61.27	380.0	»
Rate	1.045	56.0	54.49	252.0	»

XV. — Phytothérapie.

SUBSTANCES.	D	N'	α	T'	TITRE.
Podophylline	1.000	47.0	71.78	69.0	Sol. aq. sat. à 15°C
Colchique	1.031	65.5	50.98	129.0	«Energetène» sans liq. d'Hoffmann
Marron d'Inde	1.010	57.0	51.76	72.0	«Intrait» à 25 %
Sauge	1.017	52.5	56.58	75.0	» à 4 %
Valériane	1.026	54.5	54.84	71.0	» à 10 %

(Suite).

SUBSTANCES.	D	N′	α	T′	TITRE.
Gui	1.009	48.25	60.42	71.5	« Intrait » à 2 %
Genêt	1.000	45.0	58.70	71.0	Sol. aq. sat. à 15° C
» Spartéine Sulf.	1.002	42.5	69.25	70.5	Sol. aq. à 5 %
Muguët	1.062	64.0	50.58	112.0	« Intrait » à 25 %
Digitale	1.036	64.5	46.91	99.0	» à 10 %
» Digitaline	1.000	40.75	71.62	68.5	Sol. aq. sat. à 15° C
Strophantus	1.000	46.0	63.50	72.0	« Intrait » à 0.4 %
» Onabaïne	1.000	41.25	70.78	67.0	Sol. aq. sat. à 15°C
Strychnine sulf.	1.002	40.75	72.90	74.5	Sol. aq. à 1 °/oo
Aconitine	1.000	41.0	71.59	69.0	» sat. à 15°C
Vératrine	1.002	42.5	69.25	70.0	» » à 1 °/oo
Nicotine	1.000	41.5	70.08	73.0	» » à 1 °/oo
Eserine	1.002	40.5	72.63	69.0	» » à 2 °/oo

XVI. — Divers.

SUBSTANCES.	D	N′	α	T′	TITRE.
Perchlorure de fer	1.629	58.0	82.90	200.0	Sol.aq. à 25%
Chlorate de Mg	1.068	44.0	70.87	82.5	» » à 10 %
Tartrate borico-potassique	1.015	42.5	70.38	80.0	» » à 10 %
Atophan	1.000	40.5	70.17	70.0	» » sat. à 15° C.
Arsénobenzène	1.011	54.5(54.0)	73.82	81.0	» » à 1 %
Néoarsénobenzène	1.009	54.5(»)	73.68	80.0	» » à 1 %
Atoxyl	1.010	54.5(»)	73.09	72.0	» » à 1 %

(Suite).

SUBSTANCES	D	N'	α	T'	TITRE.
Cacodylate de Na	1.065	40.75	76.9	225.0(213)	Sol. aq. à 5 %
Glycérophosphate de Na	1.031	41.5	73.01	255.0(»)	» » sat. à 15° C.
Péristaltine	1.001	64.0	45.66	222.0(»)	» » » »
Citrosalicylate de piperazine	1.000	41.0	71.59	75.0	» » » »
Acide hippurique	1.005	55.2	72.4	250.0(213)	» » » »
Acide oxalique	1.004	40.5	70.35	75.5	» » à 1 %

Méthode expérimentale. La *tension superficielle* à été déterminée parnotre méthode tonomètrique (7).

Nous avons mentioné le nombre de gouttes N' et le temps d'écoulement T', mais uniquement pour pouvoir comparer en ce qui concerne les conclusions, les substances d'égale viscosité. Les chiffres entre parenthèses indiquent les valeurs pour l'eau distillée, qui, lorsquelles ne sont pas mentionnées sort de N = 40,0 et T = 69,0 à 15° C.

On nous a objecté récémment (8) que les deux décimales que nous avons pris l'habitude de donner dans les chiffres de dynes, sont superflues, notre méthode n'étant pas suffisament précise. Le reproche en question est injustifié. La seconde décimale ne sert que pour renseigner sur la première qui, celle-là, est exacte. Nous exprimons la densité et les analyses organiques jusqu'à la 4me décimale et nous savons que même la seconde laisse parfois à désirer !

La *densité* a été mesurée tantôt par la méthode picnométrique (flacons de capacité 20 ccm), tantôt, si la quantité du liquide disponible le permettait, par le densimètre d'un petit modèle à tige plate.

Résultats obtenus.

I. Ce travail permet tout d'abord de se rendre compte de toutes les vicissitudes dont s'accompagne la préparation de certaines substances médicamenteuses, et notamment celle des extraits des plantes et des organes.

En effet, sans tenir compte pour ces derniers de la différence des couleurs, de la quantité des matières protéiques présentes, de la différence d'origine de chaque organe, de la présence des substances étrangères additionnelles, pour préparer ou conserver les liquides obtenus (glycérine, phénols etc.), ces extraits possèdent, au point de vue de leurs propriétés physiques, de telles différences qu'il est fortement douteux qu'ils puissent avoir une action comparable. Il nous paraît même peu probable qu'ils représentent les caractères physiques des substances actives auxquels ils doivent leur vogue thérapeutique.

Nous possédons, en effet, un critérium expérimental qui nous permet d'étayer cette conclusion. On a signalé les propriétés hémoly-

tiques du sang splénique, coagulantes des extraits du foie, vasoconstrictives de l'hypophyse et de la surrénale ; nous savons que ces propriétés sont dues à la présence des corps définis comme adrénaline, sels biliaires etc. Ainsi, nous pouvons comparer les caractères physiques des extraits de ces glandes et de leurs principes actifs. Or, cette comparaison démontre qu'aucun parallélisme n'existe entre eux. De sorte que les extraits du foie possèdent une tension superficielle très élevée quoique leur principe actif — les sels et les pigments biliaires — abaissent notablement cette constante. Sur ce point les recherches nouvelles doivent être entreprises pour aboutir à une méthode de préparation exacte. (Tab. XVII).

Il en est de même pour les différentes extraits de plantes : aucun parallélisme entre les préparations actuellement connues n'a pu être démontré. (Tab. XVIII).

TABLEAU XVII

Organes	Substances actives		B		Cx		Cr		F	
	D	α	D	α	D	α	D	α	D	α
Adrénaline	1.000	71.94	—	—	—	—	—	—	—	—
Gl. Surrénale	—	—	1.0425	**66.52**	1.053	51.28	1.021	59.03	1.010	66.41
» Thyroïde	—	—	1.045	41.93	1.050	61.93	1.013	65.00	1.009	**70.05**
» Hypophyse	—	—	1.065	49.79	1.048	**65.18**	1.015	**65.79**	1.008	66.89
» Testicules	—	—	1.060	62.15	1.050	61.32	—	—	1.009	68.13
» Reins	—	—	1.029	**39.73**	1.048	60.00	—	—	—	—
» Foie	—	—	1.069	52.44	1.075	**46.14**	1.019	63.31	—	—
» » Glycoch. de Na	1.002	39.86	—	—	—	—	—	—	—	—
» » Tauroch. »	1.002	43.7	—	—	—	—	—	—	—	—
» Pancréas	—	—	1.059	41.71	—	—	—	—	—	—
» Rate	—	—	1.046	54.49	—	—	1.012	59.10	—	—
» Ovaires	—	—	1.039	57.19	1.055	61.61	1.017	**58.12**	1.012	**61.89**
» » Corps jaune	—	—	1.057	53.78	—	—	1.014	63.82	—	—
» » Agomensine	1.009	47.5	—	—	—	—	—	—	—	—
» » Sistomensine	1.002	28.24	—	—	—	—	—	—	—	—

TABLEAU XVIII.

Plantes.	Densité		Tension superfic.		Viscosité	
	Energet.	Intrait	Energet.	Intrait	Energet.	Intrait
Digitale	1.036	1.036	43.86	46.91	2.33	1.39
Valériane	1.019	1.025	41.89	54.84	2.51	0.98
Muguët	1.045	1.062	40.43	50.58	1.49	1.44

II. Les résultats obtenus permettent de classer les substances médicamenteuses étudiées, selon leur action sur la tension superficielle et en la comparant en cela au sérum humain. Nous tenons à souligner qu'on a uniquement comparé les substances, dont la viscosité était sensiblement identique.

On voit que, les antipyrétiques, les vasomoteurs et les modificateurs des secrétions mis à part, les groupes médicamenteux sont bien délimités. De plus, des indications intéressantes se dégagent du fait que les vomitifs et les diurétiques augmentent la tension superficielle. En effet, étant donné qu'une parenté des plus étroites unit la pression osmotique et la tension superficielle, on doit envisager la possibilité d'expliquer leur action par un vétitable drainage osmotique dans un sens déterminé.

Les vasomoteurs, les modificateurs des secrétions, les antipyrétiques et les anticoagulants ne présentent pas du tout, en ce qui concerne la tension superficielle, de caractère nettement tranché ; leur mode d'action doit donc être tout-à-fait différent. Nous pouvons supposer que le processus de gonflement et de synérèse doit ici intervenir à titre prépondérant. Nous étudions actuellement cette question.

Naturellement, ce n'est que l'ensemble des propriétés physiques, aujourd'hui encore totalement ignorées, et notamment celles de la viscosité, de la concentration ionique, de la conductivité électrique, de la charge électrique, du pouvoir gonflant et synérétique, qui permettra d'établir des conclusions valables (Tab. XIX).

Ajoutons encore quelques remarques concernant les substances antipyrétiques, antilytiques et anticoagulantes.

Il est possible que la tension superficielle de ces substances, voisine de celle du sérum humain, devienne régulatrice, lorsque, sous l'influence d'une cause morbide, la tension superficielle du sérum change -- dans un sens ou dans l'autre. Ce n'est qu'une simple hypothèse Quant aux substances antilytiques et anticoagulantes, nous ne

TABLEAU XIX.

Nº	Tension superficielle.		
	Abaissée	Sérum humain 68 dynes /cm.	Augmentée
1	Narcotiques (morphine exceptée)		Vomitifs (Poudre d'Ipeca excepté)
2	Antifloculants		Purgatifs
3	Protéines	Antipyrétiques	Diurétiques.
4	Sérums curatifs	Anticoagulants	Antilytiques.
5	Extraits d'organes		Vaccins.
6	Extraits de plantes		

faisons aujourd'hui que les premiers pas vers une explication expérimentale de ces phénomènes ; on ne saurait donc prétendre à bien connaître l'action de substances préconisées.

III. On pourrait nous objecter, il est vrai, que tous les médicaments ayant la propriété de modifier dans un sens ou dans l'autre la tension superficielle du sérum humain, doivent, si cette tension joue un rôle primordial dans leur action, avoir les mêmes propriétés thérapeutiques.

Examinons ce point. En ce qui concerne les substances diminuant la tension superficielle, la réponse semble facile. Effectivement, les narcotiques sont en même temps des antifloculants, tout comme les protéines diverses ; bien plus, de nombreuses substances diminuant la tension superficielle possèdent également des propriétés narcotiques. Nous avons insisté tout récemment sur ce fait (9).

Voyons la question au sujet des produits médicamenteux qui augmentent la tension superficielle. Ici encore nous pouvons constater, que plusieurs de ces substances possèdent à la foie des actions curatives variables. Ainsi, les sulfates de soude ou de potasse, le tartrate de potasse et le sel de Seignette sont tantôt purgatifs, tantôt diurétiques ; la théobromine qui est un diurétique constant devient vomitive à hautes doses. L'opium, la morphine possèdent des actions multiples et déconcertantes. D'autres exemples seraient facilement trouvés.

Toutes ces considérations, basées sur l'étude de la tension superficielle des substances médicamenteuses, renforcent singulièrement les objections qui ont été formulées au sujet de leur classification : elle est aujourd'hui impossible, car nous avons vu, la même substance

peut parfois produire des effets opposés, selon la dose employée, la façon de préparation, le mode d'administration, l'état pathologique, etc. D'autre part, la classification actuelle est uniquement basée sur la symptomatologie et, par conséquent, tout comme la pathologie, ne peut prétendre à une exactitude scientifique.

En multipliant les recherches sur les propriétés physico-chimiques des substances médicamenteuses, d'une part, et sur les modifications de caractères physiques, ayant lieu dans l'organisme malade d'autre part, on arrivera peut-être un jour à un groupement rigoureux des états pathologiques et des produits curatifs.

CONCLUSIONS.

L'étude de la tension superficielle et des constants physiques collatérales, de la densité et du temps d'écoulement, a permis de démontrer :

1) que les extraits de plantes et d'organes, dans les préparations aujourd'hui connues, ne semblent point représenter les principes actifs auxquels ils doivent leur réputation curative ;

2) que les substances médicamenteuses se classent en se qui concerne leur action sur la tension superficielle du sérum humain, en deux groupes bien distincts :

a) les unes possèdent une tension plus basse que le sérum ; ce sont les narcotiques, les antifloculants, les matières protéiques, les sérums curatifs, les extraits de plantes et d'organes ;

b) les autres augmentent la tension ; ce sont : les vomitifs, les purgatifs, les diurétiques, les anticoagulants, les antilytiques et les vaccins ;

c) les antipyrétiques, les vasomoteurs et les modificateurs de secrétions n'ont pas, au point de vue de la tension superficielle, de caractères tranchés.

3) Cette étude permet d'envisager d'une part, l'explication de l'action des purgatifs, des vomitifs et des diurétiques par un drainage osmotique et, d'autre part, d'orienter les recherches concernant le mécanisme des actions vasomotrices et secrétoires vers les propriétés des gels colloïdaux et notamment vers celle du gonflement et de la synérèse.

BIBLIOGRAPHIE.

1. W. KOPACZEWSKI. — I. Tension superficielle en biologie et sa mesure *Arch. de Physique biol.*—1921, Vol. 1 p. 145. — II. Le rôle de la tension superficielle dans les chocs par contact. = *Ibid.*, 1922, Vol. 2. p. 1.— III. & Mme J. REQUIN — Le rôle de la tension superficielle dans la réaction de Wassermann. — *Ibid.*, 1922, Vol. 2, p. 1. — IV. La tension superficielle et la narcose. — *Archivio* di *Scienze biolog.*, 1922, Vol. 3, p. 283. — V. La tension superficielle, le gonflement et la narcose. — *Ibid.*, 1923, Vol. 5, p. 185 —VI. Oberflächenspannung und Kontaktschok. *Zeit. für. Imm. f.* 1924.
2. » » — *Arch. internat. de Physiol.*, 1923, Vol. 21, p. 1.
3. » » — C. R., 1921. Vol. 172, p. 337-939.
4. » » — C. R. 1921, Vol. 173, p. 451.
5. » » — sub. 2.
6. J. TRAUBE et BLUMENTHAL. — Zeit. für, exp. Path. 1905, Vol. 2. p. 117.
7. W. KOPACZEWSKI. — Théorie et pratique des colloïdes — Vigot, Édit. Paris 1923.
8. LECOMTE DE NOUIJ. — *Soc. biol.*, 1923. Décembre.
9. Voir » sub. 2.

INSTITUTO DI FARMACOLOGIA E DI TERAPIA DELLA R. U. DI MESSINA
(DIRETTORE: G. VINCI)

L'AZIONE FARMACODINAMICA DELLA SANTONINA SUGLI ASCARIDI.

(Ricerche di farmacologia comparata sugli artropodi e sui vermi)

per

LUIGI TOCCO-TOCCO.

« La natura non ha misteri, essa fa tutto con sincera franchezza. Le sue funzioni si compiono alla piena luce del giorno accompagnate da rumore e da altri fenomeni che attraggono l'attenzione.
La nostra colpa o debolezza consiste nel fatto che non comprendiamo quello che accade in noi ed attorno a noi. »
MAX NORDAU, Paradossi

Introduzione.

Il seme santo e la santonina sono rimedi popolari usati da tempo contro gli ascaridi lombricoidi. E' noto che tutti sono d'accordo nel riconoscere la grande utilità del rimedio che non uccide, ma espelle i vermi ancora vivi dall'intestino. Ad onta però delle ricerche fatte, sinora non si è potuto stabilire il meccanismo col quale la santonina esercita tale azione.

Il fatto é tanto più inspiegabile in quanto è stato dimostrato che questi vermi vivono in liquidi contenenti santonina o santonato di sodio ugualmente bene che in ambiente che ne è privo.

Le prime ricerche in proposito risalgono al REDI (1).

Egli riconobbe che i lombrichi terrestri, da lui paragonati agli ascaridi, e gli stessi ascaridi dell'uomo, presentavano, per sostanze ritenute antielmintiche, come il seme santo, una forte resistenza, il che lo fece dubitare dell'efficacia di questi medicamenti.

Molto più tardi BAGLIVI (2) nel 1699, e KUCHENMEISTER (3) nel 1851 conclusero per una azione diretta della santonina sugli ascaridi, ma pare, dalle esperienze fatte da FALCK (4) e da altri AA., che il parassita sia morto nei loro esperimenti per l'abbassamento di temperatura sofferto.

Secondo SCHRÖEDER (5) la santonina non ucciderebbe gli ascaridi, ma creerebbe nell' intestino tenue un ambiente tale per il quale si presentano vivaci ed agitati in modo da passare nel crasso, dove troverebbero un ambiente poco adatto per loro e sarebbero espulsi colle feci a mezzo di un purgante.

BATTISTINI (6) invece nel 1885 attribui alla santonina una energica azione colagoga e credette dovuta alla bile l'espulsione dei vermi da l'intestino.

Questa teoria fu accettata per pochi anni, sino a quando cioè MARFORI (7) nel 1889 dimostrò con rigorose esperienze nei cani che la santonina manca di azione colagoga.

COPPOLA (8) ripetendo gli esperimenti di SCHRÖDER, notò che gli ascaridi sono più vivaci in presenza di santonina disciolta nell'olio, paragonò i loro movimenti a convulsioni analoghe a quelle che la santonina provoca nei mammiferi e concluse che gli ascaridi per azione di questo farmaco, non potendo più padroneggiare i propri movimenti e resistere alla peristalsi intestinale, vengono trascinati giù.

Questa opinione fu accolta dai farmacologi con favore per la sua semplicità.

CALDERONE (9) nel 1893 potè coltivare gli ascaridi in termostato per un tempo più lungo (13 giorni) di COPPOLA e di SCHRÖEDER.

Egli, avendo osservato che questi vermi diventano spesso agitati senza ragione alcuna, fece iniezioni di santonato di sodio nel corpo degli ascaridi, e, non avendo osservato mai nulla di convulsivo nel comportamento di essi, conclude: « vidi sempre i miei vermi agitarsi in tutti i sensi, attorcigliarsi, allungarsi secondo facea loro più comodo, proprio come negli ascaridi tenuti nella soluzione di peptone ad esem., senza mai nulla che indicasse un fatto convulsivo » e rigetta le conclusioni di COPPOLA.

Dopo quanto ho sommariamente esposto posso concludere che, dopo tanti secoli di ricerche, ignoriamo ancora come avvenga che la santonina espella gli ascaridi dall'intestino. L'ipotesi di COPPOLA, con la quale si tenta spiegare questa azione, pure essendo molto probabile e soddisfacente per la sua semplicità, non ha solide basi dimostrative.

Io ho voluto ripigliare lo studio di questo interessante argomento, ma sino dall'inizio, essendomi trovato contro le difficili condizioni sperimentali nelle quali si sono dibattuti invano gli altri autori, ho visto che era necessario, per una serie di osservazioni e considerazioni che espongo nel capitolo seguente, aggirare la questione e arrivare agli ascaridi attraverso animali affini della scala zoologica.

In questa nota infatti, premesse alcune considerazioni generali e qualche appunto di tecnica, espongo i risultati delle mie ricerche di farmacologia comparata sull'azione della santonina sugli artropodi e sui vermi che mi hanno permesso capire quanto e cosa avviene negli ascaridi.

Osservazioni e considerazioni che hanno guidato queste ricerche.

Gli ascaridi lombricoidi sono gli animali che meno si prestano alle esperienze. Pure vivendo in tubi (intestino) dove possono utilizzare una sola dimensione, la lunghezza, quando ne sono allontanati, per spostarsi si attorcigliano in tutte le direzioni, con moti così complicati e disordinati che poco o nulla comprendiamo delle loro abitudini e dei loro istinti. A ciò si aggiunga che le condizioni normali di ambiente nelle quali vivono non sono certo le più adatte per l'osservazione.

Come si può studiare l'azione di un farmaco se noi ignoriamo come si comporta normalmente l'animale da esperimento?

Tale è il caso della santonina negli ascaridi.

Schröeder e Coppola dicono che, sotto l'azione della santonina, gli ascaridi hanno movimenti più vivaci, Calderone ci fa invece osservare che gli ascaridi, senza ragione apparente e senza santonina, saltano molte volte dal recipiente nel quale sono contenuti.

Per risolvere questa questione sarebbe stata necessaria l'osservazione sperimentale che ci avrebbe insegnato come si comportano normalmente gli ascaridi e i loro istinti, ma, date le loro condizioni di vita, e le difficoltà di studio, ciò sinora non è stato fatto.

Come ovviare a queste difficoltà sperimentali?

E' noto che i filosofi ritengono che la natura non procede per salti ma tende ad un fine col suo perenne perfezionarsi.

Stabilita l'azione di un farmaco in una classe zoologica, essa si modifica lentamente, a gradi, anzi per lo più mantiene immutati, o cambia di poco, i suoi caratteri generali in tutto il tipo.

Io non essendo riuscito ad ottenere dati sicuramente dimostrativi nelle mie esperienze sugli ascaridi, ho riparato a questo insuccesso studiando prima l'azione della santonina negli artropodi. Le conoscenze così acquistate mi hanno permesso di estendere le mie indagini ai vermi, i quali, essendo un tipo male definito, un gruppo di comodo, di per se stessi male si sarebbero prestati a ricerche sperimentali. Da es i sono risalito agli ascaridi lombricoidi e in tal modo ho potuto appurare quale è l'azione che la santonina esplica in essi.

Il complesso delle indagini infatti si sussidiano vicendevolmente e dimostrano esaurientemente questa azione.

Appunti di technica.

Più di una vera e propria tecnica mi sono servito di artefizi che ho escogitato caso per caso quando se ne presentava la necessità. Li citerò quindi nei diversi capitoli mano mano che ne capiterà l'occasione.

Prima di intraprendere le esperienze sopra un determinato animale ho avuto cura di impratichirmi dei suoi istinti e dei suoi costumi, osservandolo personalmente o attingendone nozioni nei libri del Fabre (10) Lessona, etc., ai quali rimando.

Ho sperimentato sempre nelle ore più adatte alla vita di questi animali, di notte se notturni, di giorno se diurni, ecc.

In ogni ricerca feci due gruppi. Uno di controllo, ed uno di esperimento. Ogni intervento operativo, che si rendesse necessario, era praticato sempre su due animali, in modo da poter verificare quanto si doveva all'atto operativo e quanto al farmaco.

Usai santonina cristallizzata purissima, che riduceva in polvere finissima mano mano che ne avevo bisogno.

Nella somministrazione del farmaco seguii, più che mi fu possibile, le abitudini naturali dell'animale e i modi più semplici, come l'aspersione, la mescolanza al cibo, raramente, e solo quando le necessità sperimentali me lo imponevano, ricorsi alla somministrazione del farmaco per le vie artificiali di assorbimento, o per applicazione locale.

Gli animali, sempre che era possibile, erano, dopo avvelenati, lasciati liberi nelle identiche condizioni di ambiente nei quali normalmente vivono.

Faccio osservare che in queste ricerche, più che abilità tecnica, sono necessarie molta pazienza, molto amore e molta calma.

Tutti gli atti operativi sono facilissimi, vi si riesce molto bene coll'esercizio, educando le dita ad essere leggere e sicure nei movimenti.

Usai la nomenclatura della classificazione di Claus.

Tutti gli animali usati gli catturai in SARDEGNA, giacchè queste ricerche che escono dall' istituto di MESSINA, in effetto furono fatte nella mia SARDEGNA.

Siccome il meccanismo di azione della santonina è simile in tutti gli animali studiati, le ripetute descrizioni dell'azione biologica potrebbero sembrare prolisse al lettore. Faccio osservare che amo meglio ripetermi che essere oscuro, lasciare o ingenerare dubbi. D'altro canto pensi il lettore che questa questione si agita insoluta in scienza da quattro secoli. Niente di male quindi se io insisto alquanto pur di riuscire a precisare e risolvere questo importante argomento.

Azione generale.

La santonina è tossica per tutti gli artropodi e per i vermi.

L'avvelenamento, simile nel suo insieme, varia alquanto nella sintomatologia da animale ad animale. In linea generale il primo momento di azione è caratterizzato da disordini di orientamento e di direzione, seguito da incoordinazione dei movimenti, moti convulsivi e infine fenomeni paralitici.

I. — ARTROPODI.

Geotrupes stercorarius. — In queste ricerche ho usato circa trenta stercorari perche i più tenuti prigione rifiutano il cibo, altri invece fanno buon viso a cattivo gioco, e mangiano subito.

Ottimi risultati ho ottenuto somministrando il veleno mescolato da qualche giorno alle feci e mantenute umide. Il farmaco in queste condizioni deve essere più solubile e quindi più assorbibile, mentre la mescolanza recente di feci e santonina, per solito non mi ha dato buoni risultati.

Dopo poco (5-10′) che il geotropo ha mangiato le sanie delle feci avvelenate, rincula, batte le zampe, annaspa colle zampe anteriori come quando fà la pallottola di feci. Eccitato, si muove celeremente, si ferma bruscamente e poi corre di nuovo, gira sù se stesso.

Ai disturbi di direzione si associano presto i disturbi dei movimenti. Le zampe anteriori sono piegate e contratte, le zampe medie estese fortemente. Allora il geotropo ricorda nei movimenti e nella posizione degli arti il granchio avvelenato. Il cammino è molto difficoltato. Le zampe fortemente estese, ora fanno poggiare l'animale sul ventre, ora, portandosi medialmente, ne sollevano il corpo, lo spostano in avanti e finiscono col rovesciarlo sul dorso. A stento riesce a rimettersi in piedi e a camminare ancora sollevando volta a volta fortemente le zampe ora di un lato ora dell'altro lato. I movimenti piano piano diventano sempre più lenti e difficili e il povero insetto finisce, dopo 1-2 ore, col restare sul dorso, immobile, o annaspando l'aria con moti lentissimi delle zampe.

In 12-24 ore può rimettersi. Una nuova razione di feci ripete il quadro dell'avvelenamento.

Blaps Mucronata. — Questo coleottero, come la cavalletta, è molto resistente alla santonina e sono necessarie forti dosi di farmaco applicate in vicinanza dei centri nervosi o somministrate mescolate al cibo per poterlo avvelenare. Anche in queste ricerche ho usato molti animali (30) giacchè ho potuto osservare che parecchi in cattività si astengono per molto tempo del cibo. Ho somministrata la santonina mescolata da qualche giorno a detriti vegetali e animali e tenuta sempre umida. In queste condizioni l'avvelenamento avviene rapidamente, mentre somministrando santonina polverata e mescolata di recente al cibo avviene a stento.

I primi sintomi esplodono 10-15′ dopo. L'insetto si mostra agitato e corre velocemente in cerca di un rifugio, ma, mentre normalmente segue un direzione certa nel camminare, in questo caso invece appare indeciso, si ferma, rincula, gira, poi prosegue come una freccia per fermarsi di nuovo indeciso poco dopo. Lentamente ai fenomeni di disordine della direzione, si associano quelli dei movimenti, prima appena accennati, poi, dopo qualche ora, pronunciatissimi.

I movimenti degli arti si compiono nel massimo disordine, ora le zampe di un lato si estendono mentre quelle del lato opposto si contraggono, ora vengono sollevate con tanta forza che il corpo ruota e cade sul dorso. In questa posizione può permanere a lungo annaspando l'aria con movimenti disordinati a falce delle zampe, sinchè riesce a

rimettersi sul dorso. Eccitato, tutte le zampe si portano in tale estensione forzata che il ventre poggia sul terreno e le zampe si muovono come remi senza toccare il terreno. Talora le zampe posteriori estese si portano nella linea mediana e sollevano il corpo in alto colla testa contro terra.

Questi sintomi si alternano a fenomeni vivacissimi di eccitazione. Il povero coleottero guizza sù se stesso, balla sulle zampe distese che non riesce a flettere, si inalbera, rotola, si rimette in piedi, tenta scappare con moti rapidissimi degli arti, ma questi sono così confusi e disordinati che non avanza di un dito.

Lentamente questi sintomi perdono di intensità e l'animale ha tendenza a restare immoto, per lo più disteso sul dorso. Se la quantità di veleno somministrata è stata piccola, il coleottero si rimette in 6-12 ore. Se la dose è stata eccessiva, periodi di irrequietezza e disordine dei movimenti, si alternano a periodi di immobilità assoluta ma l'animale finisce col rimettersi in 24-48 ore.

Vespa crabro. — Mi impadroniva di una vespa tenendola stretta per le ali tra pollice ed indice in modo da opporre al suo pungiglione la superficie delle unghie.

Il farmaco era somministrato sia per bocca sia per applicazione sotto lo strato chitinoso. Dato il carattere poco amabile della vespa, è facile farle ingerire il veleno : basta portare a contatto delle sue grosse e forti mandibole dentate, sulla punta di uno stecco, della santonina mescolata con poco miele, perchè essa divori tutto.

Quando il farmaco è dato per bocca l'avvelenamento insorge lento, ma la sintomatologia è più chiara.

Per qualche tempo la vespa vola o cammina diritta e sicura come se fosse normale. Dopo 15-20' ha qualche incertezza, si arresta di colpo o gira di quà e di là prima di proseguire il cammino, e talora ruota disordinatamente sù se stessa. Tratto tratto ha qualche scatto di volo, ma dura poco che le ali tendono a prendere permanentemente la posizione di riposo, cioè le superiori a portarsi sotto le inferiori più grandi. Questo fatto si aggrava sempre più e l'insetto finisce che vola a stento, male, e facendo forte ronzio. Tuttavia può ripigliarsi e un periodo di disordine può essere seguito da un altro nel quale l'insetto appare normale.

Ma presto ricomincia l'incoordinazione dei movimenti.

Le zampe posteriori non si contraggono che a stento e l'animale nel suo cammino tentenna e cade o sopra un fianco, o riverso. E' incapace di raddrizzarsi e stà a lungo in questa posizione annaspando l'aria con moti disordinati delle zampe.

A lungo andare, se riesce a rimettersi in piedi, cammina quasi fosse normale ma incerto della direzione.

Piano piano le cadute sul fianco o sul dorso si fanno più frequenti, sinchè l'insetto permane in quella posizione incapace di raddrizzarsi anche se eccitato.

I moti delle zampe prima sono quelli vivaci del camminare, pòi disordinati, infine si arrestano. Se si eccita, si muovono di nuovo.

Muore in queste condizioni in 3-4 ore.

Papilio Machaon. — Ho insinuato una traccia di polvere finissima di santonina in una soluzione di continuo fatta nella cute dell'addome. I sintomi in queste condizioni esplodono tardi.

La farfalla vola per un' ora come se fosse normale, posandosi quà e là. Poi comincia a presentare una certa irrequietezza e indecisione. Gira tondo, scende a terra, rivola disordinata nella direzione e nell'altezza.

Lentamente i sintomi si aggravano, sinchè, di colpo, durante un volo, cade a terra. Tenta risollevarsi in aria a colpi di ala senza riuscirci. Le zampette compiono dei movimenti disordinati di estensione e di flessione e a stento riesce a risollevarsi a volo come se fosse normale, ma poco dopo ricade.

Poco per volta i movimenti si fanno meno rapidi e sicuri e l'animale resta a terra, per solito sopra un fianco, muovendo tratto tratto appena le zampe.

Se la dose è stata piccola può rimettersi, se eccessiva muore con fenomeni paralitici in 6-8 ore.

Musca domestica. — Ho somministrato la santonina a questo noiosissimo insetto, in tutti i modi, sia col cibo, sia per applicazione diretta sotto lo strato chitinoso del corpo. Comunque sperimentassi la sintomatologia fu sempre identica.

Ebbi naturalmente cura in ogni esperienza di controllare i risultati con mosche normali od operate come quelle alle quali somministrava il veleno.

Subito avvelenata una mosca continua nelle sue abitudini come se niente fosse. Dopo circa 10-15', prima se il veleno fu dato sotto lo strato chitinoso, dopo se per bocca, si mostra un poco agitata, cammina avanti in tutte le direzioni, rincula o gira tondo tondo, ma poi subito ripiglia il suo andare. Se urta un ostacolo, invece di sormontarlo, vi preme contro colla testa come se volesse abbatterlo. Se salta, cade sul dorso ed è incapace per lungo tempo di rimettersi in piedi, annaspa a lungo l'aria colle zampette, si contorce in tutti i modi, batte le ali, ma non riesce a coordinare tanti movimenti in modo di poterli utilizzare. Rimessa in piedi, cammina o si muove apparentemente come se fosse normale. Mano mano i salti disordinati, il rinculare, diventano più frequenti come pure le cadute sul dorso e la permanenza in quella posizione.

Verso la terza ora la mosca giace sul dorso. I moti delle zampette sono quelli abituali del camminare, poi diventano più lenti e disordinati.

Se si rimette a forza in piedi, si può trascinare ancora ma presto ricade sul dorso.

In questa posizione muore in 4-5 ore.

Tabanus Bromius. — *T. Bovinus.* — Data la mole dell'insetto é facile dosare la santonina in modo di avere una azione eccitante lunga.

I tafani, qualche tempo dopo (20'-25') la somministrazione del farmaco, cominciano coll'essere disorientati, incerti nel cammino e poco padroni dei propri movimenti. Girano sù se stessi, rinculano, saltano cadono male.

Tratto tratto si ripigliano e si muovono come normali.

Ma presto i sintomi si aggravano. Di colpo l'animale dà un guizzo e si rotola per terra in preda a violenta agitazione che dura a lungo sinchè l'insetto può rimettersi a stento sulle zampe e camminare sbandato ora sopra un fianco ora sopra l'altro.

Presto insorgono nuove convulsioni.

L'insetto finisce col cadere sul dorso e restare a lungo in questa posizione annaspando l'aria.

Lentamente i movimenti delle zampe si fanno più lenti, sinchè si arrestano. Toccato reagisce per un poco.

Muore in queste condizioni in due, tre ore.

Locusta viridissima. — E' un animale molto resistente alla santonina.

Per bocca sono necessarie grandi quantità di veleno per presentare solo incoordinazione dei movimenti. Per applicazione di medie quantità di veleno in vicinanza dei centri nervosi l'avvelenamento decorre come negli altri artropodi.

Bisogna avere molta conoscenza di questi insetti per accorgersi delle turbe che il farmaco determina quando è dato per os, in caso contrario, se non sono molto accentuati, i sintomi possono passare inosservati. Dopo mezz'ora o un' ora che la locusta ha ingerito la santonina, batte le zampe, annaspa a lungo, rincula, gira sù se stessa. Il peso del corpo è sbandato. Talora, se salta o vola, sbatte a terra o cade di fianco. Dopo il salto non ritira le saltatrici che tiene per aria distese. Questi sintomi durano alquanto e si dileguano lentamente.

Se il farmaco è applicato in discreta quantità sotto lo strato chitinoso in vicinanza dei centri nervosi, si ha, dopo tempo, incoordinazione marcatissima dei movimenti. Alcune zampe si distendono, altre si contraggono ; il corpo sbanda ora di quà ora di là, gira sù se stesso, rincula, poi di colpo, in preda a viva agitazione, si sbatte, rotola, si torce e finisce col cadere sul dorso scosso continuamente da movimenti disordinati.

Dopo un periodo di riposo si rimette, tenta camminare, ma le zampe, di colpo, si distendono, si portano nella linea mediana, e la rovesciano sul dorso, dove annaspa l'aria a lungo e non si rimette in piedi che a stento. Abbandonato l'animale a se stesso ha lunghi periodi di immobilità seguiti da altri di agitazione : salta a piè pari, si sbatte, cade sul dorso, annaspa l'aria incapace di rimettersi sul ventre. Toc-

cato quando è tranquillo tenta fuggire con moti così disordinati che non si allontana di un dito.

Se la dose è stata eccessiva muore in 12-24 ore con fenomeni paralitici. Se la quantità somministrata è stata piccola e non si sono fatti eccessivi traumatismi per portare il farmaco in vicinanza delle masse ganglionari, la sintomatologia è meno manifesta e l'insetto può rimettersi, giacchè è molto resistente ed è nota, dalle ricerche di FLAMMARION, la grande forza vitale di questi animali: una cavalletta campa benissimo per 15 giorni senza testa.

Ritengo probabile, ma sinora non sono riuscito a dimostrarlo, che la minore tossicità della santonina in questi animali sia dovuta al fatto che nella cavalletta mancano le condizioni necessarie per un rapido assorbimento, condizioni che esistono invece, più o meno accentuate, negli altri animali.

I tessuti infatti per azione del farmaco diventano asciutti, secchi, coriacei, come se fossero disidratati.

Mantis religiosa. — Se il farmaco è somministrato per bocca in una certa quantità — siccome la mantide si ciba solo di preda vivente, ho dato la santonina sia inpinzandone l'addome di alcune mosche sia aspergendone di polvere il torace dopo averlo bagnato con soluzione gommosa allungata — la monachella presenta solo disordine nella direzione e nella coordinazione dei movimenti. Se il farmaco è applicato invece direttamente sui centri ganglionari nervosi, presenta prima incoordinazione dei movimenti, agitazione poi, convulsioni e paralisi.

Qualche tempo dopo (30-35') che la monachella si è mangiata le mosche avvelenate sbricciolandole secondo le sue simpatiche abitudini, abbandona la sua attitudine di preghiera e poggia sulle zampe uncinate.

I movimenti interrogativi del capo diventano frequentissimi, si muove celere ma spesso fa qualche passo a vuoto.

Se qualche mosca le vola vicino, solleva le tibie uncinate, le apre, ma non le chiude contemporaneamente, anzi spesso una è chiusa mentre l'altra brancola ancora, non le padroneggia più bene, e le lancia o troppo basse o troppo alte per la preda.

Cammina per un poco, poi ritorna sù se stessa, rincula, gira tondo tondo.

Se il farmaco fu applicato in vicinanza dei centri nervosi lentamente il disordine si propaga agli arti medi e posteriori.

Le zampe di un lato si sollevano, quelle del lato opposto si contraggono e spostano il corpo sbandato. Talora le zampe si estendono di colpo tanto che rovesciano la mantide sul dorso dove permane a lungo, annaspando colle zampe l'aria in tutte le direzioni, incapace di trovare i movimenti necessari per rimettersi in posizione ventrale.

In queste condizioni permane per 4-5 ore, poi lentamente si rimette ma per qualche ora è un pò indecisa nei movimenti e nell'uso delle tibie uncinate che in condizioni normali adopera tanto bene.

Carcinus Moenas. — Ho somministrato il farmaco o per bocca o applicandolo sotto lo strato calcareo nel punto dove l'ultimo paio di zampe si attacca al capotorace.

L'avvelenamento si inizia lentamente nel primo caso, rapida mente nel secondo. Un granchio che ha ingerito veleno si comporta come se fosse normale e generalmente corre ad appiattarsi in qualche buco.

Dopo 25-30' si nota una certa indecisione nei movimenti e nel camminare. Le chele sono mantenute ostinatamente vicino ai palpi e si direbbe che l'animale si è dimenticato di averle. Le zampe vengono sollevate e mosse disordinatamente senza nessuna sincronia nei movimenti. Ora una zampa è sollevata molto alta, annaspa, e non si abbassa che a stento, ora si distende e non si piega che con sforzo. Il granchio tuttavia cammina, poi si arresta indeciso, gira di quà, gira di là, finalmente ripiglia la marcia stentata per arrestarsi dopo dieci passi.

Tratto tratto è assalito da agitazione e cerca scappare, ma non si muove di un dito perchè gli arti sono estesi, sollevati e non fanno presa col terreno.

A questi periodi di agitazione seguono altri lunghissimi di quiete. L'avvelenamento intanto progredisce, sinchè si arriva ad un momento nel quale tutte le zampe sono fortemente distese. Se allora si eccita il granchio, tutto il corpo si agita clonicamente sulle zampe. Le chele sono protese, aperte, ma stringono male. I moti disordinati, clonici, convulsivi delle zampe si fanno più frequenti sinchè rovesciano il crostaceo sul dorso, poi lentamente diminuiscono e l'animale giace in quella posizione a lungo ora immoto ora agitando di rado l'aria coi movimenti delle zampe distese ad arco.

Dopo 3-4 ore si direbbe morto, se il moto rabbioso dei palpi non ci provasse il contrario. Emette schiuma abbondante che a contatto della santonina diventa prima gialla, poi giallo-scura.

Le condizioni si vanno progressivamente aggravando. Le zampe pendono floscie. Eccitato muove appena gli occhi ed i palpi.

Muore in queste condizioni dopo 12-24 ore.

Porcellio scaber. — Il farmaco, finemente polverato, fu somministrato intimamente mescolato a pezzettini di pane o a brandelli di carne. I porcellini di terra sono di facile contentatura, specie se sono stati lasciati digiuni per una giornata. Allora, appena il cibo è deposto, mangiano divorando allegramente. Mentre gli onischi dopo aver fatto il loro pasto normale riposano e non si muovono più, dopo ingerita la santonina camminano celeremente senza una meta in tutte le direzioni.

Questo stato di eccitazione dura a lungo, 25-30'.

Toccati si aggomitolano subito a palla ; ma poi si svolgono e si rimettono in piedi con una certa lentezza, mentre in condizioni normali, compiono questi movimenti sicuri e celeri.

Se, dopo circa 3 ore che l'avvelenamento ebbe inizio, si eccitano comunque, tentano di fare palla, ma, o non ci riescono che lentamente, o curvano il corpo ad arco e si rovesciano sul dorso. In questa posizione permangono a lungo, annaspando colle zampette l'aria, incapaci di rimettersi in piedi, dimentichi di quei movimenti che in condizioni normali utilizzano presto e bene. Tuttavia se, coi movimenti del dorso, riescono a portarsi vicino ad una parete o ad un altro onisco, possono ancora rimettersi in piedi e ricominciare a correre affrettati senza posa.

Osservando uno di questi porcellini quando cammina si direbbe normale, ma se si eccita, non fa subito palla, e, se si rovescia sul dorso, è incapace di rimettersi in piedi da se.

Mano mano che l'avvelenamento progredisce, dopo 4-5 ore, si vedono camminare col dorso un pò gobboso e talora arcuarsi tanto da rovesciarsi di colpo sul dorso. In questa posizione permangono a lungo annaspando colle zampette l'aria e cercando di raddrizzare il corpo che tende sempre più ad arcuarsi ventralmente. Tuttavia, dopo un certo periodo di riposo, appogiandosi a qualche sostegno, possono ancora rimettersi in piedi e camminare svelti e celeri sebbene col dorso un pò gobboso.

Lentamente, ma fatalmente, i sintomi dell'avvelenamento si rendono sempre più manifesti e viene un momento, da 7 a 12 ore dopo, nel quale il corpo è tanto flesso ventralmente che il porcellino non può restare in piedi e cade sul dorso col corpo arcuato.

In queste condizioni passano le ore. Tenta talvolta di allungarsi e drizzarsi, ma di rado ci riesce appoggiandosi a qualche oggetto chè poi subito si curva di nuovo e ricade sul dorso a forma di palla semichiusa.

Se allora ad arte gli si mettono dei sostegni vicino, l'onisco tenta valersene per raddrizzarsi ma, siccome non riesce a distendersi, si esaurisce in sforzi vani.

In questa posizione, col corpo fortemente arcuato, dimenandosi e annaspando l'aria, muore da 16 a 20 ore dopo l'inizio dell'avvelenamento.

Iulus varius. — Ho somministrata la santonina attraverso soluzione di continuo praticata a distanza varia dagli ultimi anelli e dopo che l'animale si era rimesso dall'intervento.

A qualunque distanza praticasi la sezione il risultato è sempre uguale. Il millepiedi continua per un poco nelle sue abitudini ma presto si osserva che gli ultimi anelli, vicini al posto dove fu applicata santonina, sollevano disordinatamente le zampe e si torcono ora di quà ora di là mentre il restante del corpo appare normale. Presto la parte colpita si inarcua lateralmente e un fila di piedi batte allora a vuoto l'aria.

Dopo 4-15′ il millepiedi acquista una andatura celere che contrasta stranamente colle sue abitudini. Si direbbe pressato dal bisogno urgente di arrivare ad un posto determinato tanto cammina presto

e filato. Ma non passa molto tempo che appare incerto nella direzione di seguire: il corpo si solleva, tentenna, gira di quà, gira di là, si ripiega, ricade, si aggomitola, si svolge. Le molli ondate che muovono le zampe sono spezzate e disordinate. Il corpo si contorce, si inarcua, e una porzione di zampe battono l'aria. Tuttavia dopo un pò di riposo sembra rimettersi, si allunga e cammina di nuovo celere e filato come prima, ma di colpo una nuova scossa convulsiva, lo torce e lo butta sul dorso dove annaspa l'aria a lungo ; poi si rimette.

Questi sintomi si succedono sempre più con maggiore frequenza sinchè viene un momento che l'Iulus si torce in tutte le direzioni e le zampe si muovono disordinate.

Questi fenomeni durano qualche ora, poi resta immobile. Toccato reagisce violento ma presto ricade nella sua immobilità.

Muore in 4-5 ore.

2. — Vermi.

Il tipo dei vermi è male definito, e l'organizzazione di essi é tanto varia che, invece di un gruppo naturale, formano una unione artificiale di elementi eterogenei, un gruppo di comodo in cui sono posti tutti gli animali che non possono entrare negli altri tipi del regno. (Moschen)

Io ho perciò limitato le mie ricerche ai vermi più affini al soggetto di queste ricerche e cioè agli anellidi, anche perchè non è facile procurarsi certi nematodi e certi acantocefali, come è facile avere ascaridi, arenicole, ecc..

* * *

Lombricus terrestris. — I lombrichi, catturati di recente, erano posti all'ombra in un largo recipiente contenente uno straterello di terra inumidita, alto tanto che potessero mantenersi sempre umidi e strisciare senza insinuarsi o nascondersi sotto terra.

In queste condizioni i lombrichi strisciano in lungo e in largo, con movimenti lenti vermicolari, seguendo sempre una direzione, senza contorsioni od altri movimenti disordinati.

Se si asperge di polvere finissima di santonina un lombrico in marcia l'animale continua per un pò il suo cammino, ma poco dopo si nota che le zone di contrazione peristaltica, in certi punti del corpo, sono più energiche e profonde. L'estremità buccale si solleva tratto tratto indecisa, gira a destra a sinistra, poi si muove di nuovo in avanti. Qualche onda di contrazione energica strozza il corpo e gli dà una scossa come un sussulto.

Dopo 4-5' i movimenti vermicolari delle due estremità sono frequentissimi e simili a quelli che compie l'animale quando viene afferrato colle pinze. Il corpo non si distende più bene, i solchi sono più marcati. La marcia in avanti è impossibile ; l'animale gira in tutti i

sensi l'estremità buccale senza avanzare di un dito. Lentamente questo stato di agitazione si propaga a tutto il corpo ed il lombrico allora si contorce, si aggomitola, si svolge, come le spire di un serpente. Questo stadio di agitazione è talora tanto violento che l'animale può sollevarsi poggiato sopra l'estremo anale o caudale. Il corpo contraendosi lentamente impedisce sempre più queste scosse convulsive e il verme finisce col giacere immobile sopra un piano. Toccato però reagisce violento, torcendosi, avviluppandosi a spire, poi, piano piano, ritorna in quiete.

In questo stato muore in 2-3 ore.

Se quando sono immobili, vengono portati in acqua e lavati bene, è possibile che qualcuno si rimetta e si salvi in 12 ore circa.

Arrivati a questo punto una osservazione è necessaria.

Come possiamo spiegarci il risultato negativo delle esperienze di REDI sui lombrichi?

La grandezza del nome e la stima che tutti abbiamo per il grande italiano giustifica la mia digressione.

Presumo che i risultati negativi del REDI si debbano ascrivere, non ad imperizia dello sperimentatore, ma al fatto che usava seme santo, e quindi una quantità di veleno insufficiente per ottenere i risultati sopra descritti.

Arenicola piscatorium. — Le arenicole colte da recente erano divise in due gruppi e poste sopra un piano di terra con poca sabbia intrisa di acqua marina. Per bene studiare l'azione della santonina ho avuto cura di disporre le arenicole di ogni gruppo vicine ma separate le une dalle altre. In tal modo non si aggrovigliano più, ma si distendono lentamente sopra il piano e strisciano quà e là con moti vermiformi lenti e tranquilli. Se con pennello si asperge una arenicola con polvere di santonina, immediatamente essa interrompe lo strisciare, si avvolge e si contorce con moti serpentini, a spira, da ricordare in modo strano la testa di Medusa o il Lacoonte. Gira e rigira, si torce, guizza, si aggroviglia vivacissima sù se stessa, ma senza muoversi dal punto dove è stata spolverata. Le contrazioni peristaltiche, normalmente lente e regolari, solcano ora tutto il corpo come violenti ondate. Il verme si ingrossa, si impicciolisce, si contrae, si distende di nuovo, per torcersi e retrarsi.

Questo stato dura a lungo, da 30 a 60', poi lentamente l'arenicola si aggomitola a spirale e posa sulla sabbia. Toccata, reagisce violenta con guizzi, contrazioni, spire ; poi lentamente ritorna immobile.

Piano piano si accorcia, si ingrossa, i moti peristaltici diventano rari, e l'animale muore in 2-3 ore.

Se la quantità di santonina spolverata è minima, l'avvelenamento si inizia con disordini di direzione. Il verme interrompe il suo strisciare e colla estremità buccale compie dei movimenti incerti in tutte le direzioni, poi lentamente esplode lo stato di eccitazione violento, seguito a sua volta da quello di paralisi e da morte.

Hirudo medicinalis. — Ho usato sanguisughe grosse, digiune, vivacissime. In ogni esperienza usai due sanguisughe, una paziente. l'altra controllo, messe in identiche condizioni di ambiente, per solito un grosso vaso contenente uno stratterello di acqua. La sanguisuga normale si muove vivacissima, liberamente e rapidamente colle sue ventose, allungandosi e restringendosi, in una direzione determinata e se anche cambia rotta i movimenti sono sempre rapidi e sicuri. Spolverata con santonina in polvere sottilissima continua indifferente la sua marcia. Dopo 10' circa la ventosa boccale, che prima era decisamente lanciata in avanti a far presa colla parete, tentenna quà e là prima di aderire di nuovo. Piano piano questo sintomo si accentua sempre di più, sinchè, dopo circa 20', vediamo il verme eretto sulla ventosa posteriore che lancia il corpo e la ventosa buccale in tutte le direzioni senza procedere avanti di un mm. Alle volte però, dopo un pò di riposo, può di novo spostarsi diritto e sicuro, ma presto ricompare il disordine di direzione.

A luce incidente la sanguisuga appare più lucida e quasi brillante.

Presto si ha ragione di questo nuovo sintomo. Dopo circa 30' si inizia in tutto il corpo una abbondante segrezione mucosa che prima ingiallisce poi arrossa la polvere di santonina. Coll'aumentare di questa secrezione la sanguisuga si arresta definitivamente sopra la ventosa posteriore e si torce e si contorce tentando in tutte le guise di lanciare il corpo e la ventosa buccale in avanti.

Questo movimento diventa sempre più difficile perchè il corpo si retrae sempre più, si ingrossa, ed ha gli anelli poco appariscenti.

Dopo circa un' ora la sanguisuga è tozza e immobile, scossa tratto tratto da contrazioni muscolari longitudinali che ne solcano il corpo.

Toccata reagisce violenta, tenta distendersi, ma subito si retrae e si acquieta. Abbandonata a se stessa, lentamente, in 5-6 ore circa, si distende, si allunga e presenta dei solchi trasversali marcatissimi.

Osservata a luce incidente si vedono onde di contrazione trasversali scuotere ritmicamente il corpo. Tratto tratto anche le fibre longitudinali si contraggono e la forma e la grossezza del corpo è la risultante dell'equilibrio di queste due forze. In fine piglia forma ovalare.

Se si abbandona, muore. Se si lava e si mette in acqua pura che si rinnova di frequente, in ogni tempo dell'avvelenamento può salvarsi ma i disturbi di direzione e l'incoordinazione dei movimenti, durano diversi giorni. Se quando appaiono manifesti i sintomi dell'avvelenamento e si inizia la secrezione mucosa, si lava bene la sanguisuga e la si tiene in acqua pura, in 12-15 ore si rimette, ma per un poco i movimenti sono sconnessi e disordinati : posta in acqua abbondante, gira velocemente a spira, se guizza, è incapace di dirigersi e di servirsi bene delle mucose.

Basta mettere nello stesso recipiente una sanguisuga normale, perchè spicchi il diverso comportamento e il fatto sia evidente.

Nereidi. — Ho sperimentato sù nereidi colte di recente e vivacissime. Questi vermi si prestano meglio di tutti gli altri per lo studio della santonina. Ho avuto cura, prima di cominciare le esperienze, di impratichirmi delle abitudini di questi animali.

Le nereidi erano poste poche per volta in cristallizzatore capacissimo con poca sabbia bagnata. In queste condizioni di ambiente girano incessantemente attorno al cristallizzatore con vivaci movimenti vermicolari e delle false zampe.

La santonina fu spolverata sul verme in polvere impalpabile.

Per qualche minuto la nereide continua la sua marcia indisturbata, poi tentenna il capo di quà di là, mentre le onde di contrazione vermicolare solcano più energiche e frequenti il corpo. Il verme è indeciso del cammino nel quale prima procedeva sicurissimo: ora gira a destra, ora a sinistra. Una parte delle false zampe si muove con disordine, finalmente, di colpo, l'animale si rovescia e si rotola sù se stesso facendo groviglio del suo corpo. Questo stadio convulsivo dura a lungo e nei momenti di riposo il disordine e l'incoordinazione dei movimenti sono evidentissimi. Onde di contrazione solcano disordinate il corpo in tempi diversi, le false zampe parte sono immobili parte battono false.

In queste condizioni la nereide non riesce a ripigliare più la sua posizione normale ventrale, ora poggia sopra una fila di false zampe, e le altre battono l'aria, ora le zampe sono parte distese, parte in movimento e il corpo si rotola in tutti i sensi. Questo stato dura 1-2-ore, poi l'animale lentamente resta immobile, disteso sul piano. Eccitato, reagisce con contrazioni violente di tutto il corpo che durano poco.

Piano piano il verme reagisce sempre meno agli stimoli, il corpo si impicciolisce, si contrae e muore in due ore e mezza, tre ore.

Mano mano che l'avvelenamento procede la polvere di santonina diventa prima gialla poi rossastra dal muco che tinge l'ambiente.

3. — Ascaris Lombricoides.

Ho usato ascaridi di maiale. Le osservazioni e le esperienze furono fatte mantenendo gli animali sempre nel loro ambiente naturale.

Dissanguato il maiale, e quando la massa intestinale era ancora calda, si apriva l'addome, poi l'intestino, e si cercavano i parassiti.

Come nel taglio si avvistava un ascaride, si sezionava, al di sopra e al disotto, un segmento lungo di intestino, tale da poter contenere il verme. L'intestino era sospeso in camera umida a 38° e bagnato all'esterno con soluzione fisiologica. Nella parte superiore dell'ansa si applicava un imbuto per rinnovare il contenuto. Per l'osservazione si praticavano superiormente dei finestrini lungo il decorso dell'ansa ad una adatta distanza.

Questi vermi nel loro ambiente naturale sono tutt'altro che vivaci.

Si spostano lentamente, con movimenti ad arco, e se anche sono in parecchi, la massima : *vivi e lascia vivere*, è sempre largamente praticata. Ognuno infatti pensa a lasciarsi vivere, dolcemente immerso nella poltiglia intestinale e solo con tarda comodità, si sposta lentamente ed oziosamente.

Se però si abbassa la temperatura ambiente, o il contenuto intestinale ristagna da un certo tempo e non si è avuto cura di rinnovarlo con altro fresco, allora l'ascaride perde la sua torpidezza e comincia ad essere agitato proprio come lo hanno descritto tutti gli AA.

Per sperimentare quindi colla santonina ho mantenuto gli ascaridi nelle migliori condizioni di ambiente naturale.

La santonina finemente polverata era spolverata con pennello asciutto sul verme attraverso le feritorie praticate nella parete intestinale per l'osservazione. Qualche tempo dopo che il verme è stato asperso di polvere, in vicinanza del punto del corpo, dove è stata deposta la polvere, si nota un leggero strozzamento centrale ed un addensamento laterale.

Il verme perde la sua placida immobilità : si inflette tratto tratto ad arco con energia sempre più crescente, si sposta rapidamente e può sfuggire dall'ansa. In seguito i movimenti si fanno così energici che possono fare bozza attraverso la parete intestinale. L'estremità buccale è in continuo movimento, viene lanciata avanti, di lato, riportata sul corpo, ruotata. I movimenti che prima erano rapidi e sicuri, dopo un certo tempo diventano rigidi e lenti. Tutto il verme si arcua ritornando spesso sù se stesso e finisce col prendere la forma di una spirale stretta che si scioglie e si svolge. Il corpo è allora ingrossato, diminuito di lunghezza, duro al tatto.

I vermi permangono in queste condizioni per delle ore, e, se si ha cura di rinnovare il contenuto intestinale, si rimettono lentamente, ma non ritornano mai alla loro placida immobilità.

Se si insiste spolverando santonina diventano torpidi, con movimenti rigidi, e poi sembrano duri al tatto, ma basta, in genere, allontanare il mezzo velenoso, perchè rapidamente si rimettano.

In complesso gli ascaridi si mostrano molto sensibili e molto resistenti alla santonina.

La loro resistenza è favorita dal continuo rinnovarsi del contenuto intestinale.

Se degli ascari integri si allontanano dall'intestino e si tengono sù poco contenuto intestinale a T di 39, si mostrano vivaci con movimenti rapidi, sicuri ed eleganti. Aspersi di santonina e contenuto intestinale preparato da tempo questi movimenti diventano rapidamente stentati, rigidi, duri e sopratutto indecisi.

* * *

Dall'insieme delle ricerche praticate sugli artropodi e sui vermi possiamo venire alla conclusione che la santonina è più o meno tossica per tutti questi animali e nella sua azione possiamo distinguere diverse fasi.

In un primo tempo essa determina modificazioni notevoli sulla proprietà che hanno questi animali di orientarsi e dirigersi, poi incoordinazione dei movimenti.

Gli animali diventano incapaci a seguire nel cammino una direzione, girano sù se stessi, rinculano, vagano ritornando sempre sui propri passi e perdono la percezione dell'ambiente nel quale normalmente vivono e si muovono. Così, per ricordare un esempio, la mosca avvelenata che trova un ostacolo nel cammino, invece di salirci o volarci sù, vi preme contro con la testa come se volesse passare attraverso l'ostacolo.

In seguito si ha incoordinazione dei movimenti delle zampe.

Gli artropodi contraggono disordinatamente alcune zampe e ne estendono fortemente altre, o le muovono con moti disordinati e precipitosi senza riuscire a coordinare i movimenti sia per la locomozione sia per rimettersi in piedi quando sono caduti sul dorso. Anzi, nei più, ad ogni tentativo di movimento corrisponde una estensione ed un sollevamento tanto forte delle zampe (geotropo) da rovesciarlo sul dorso, oppure le zampe si portano fortemente estese nella linea mediana, spostano il centro di gravità e lo rovesciano.

I vermi si aggrovigliano e si svolgono continuamente assumendo le posizioni le più difficili.

In secondo tempo, coll'aggravarsi di questi sintomi, si presentano fenomeni convulsivi seguiti da fatti paralitici.

Gli artropodi giacciono sul dorso o sopra un fianco, annaspano l'aria colle zampe, ma non riescono a coordinare i movimenti in modo da utilizzarli per rimettersi sulla faccia ventrale. Se questo per caso riesce, una brusca contrazione tonica li rovescia di nuovo colle gambe all'aria. I vermi diventano corti, duri al tatto, i movimenti lenti, rigidi, difficili.

Ai fenomeni convulsivi seguono i fatti paralitici, che possono durare molto tempo ed essere seguiti anche da morte.

La resistenza varia a seconda i diversi animali : alcuni sono molto sensibili al veleno (granchio, mosca) altri molto resistenti (locusta, blaps).

Sede di azione.

Stabilita la sintomatologia che l'avvelenamento per santonina esplica negli artropodi e nei vermi, era necessario precisare la sede di azione cioè su quali organi e sistemi il farmaco agisce a preferenza e sucessivamente.

Siccome questo campo di studi è poco battuto dai farmacologi, per evitare confusioni e dubbi, data l'importanza dell'argomento, riporto una esperienza per ogni gruppo di ricerche e dò in fine le conclusioni alle quali sono giunto.

Esperienza 1. — Con un colpo di rasoio divido un Iulus varius in due metà. Come l'animale si è rimesso, applico sulle sezioni polvere finissima di santonina.

Nella metà anteriore si osserva incoordinazione dei movimenti che si propaga lentamente, dalle zampe del segmento sezionato, alle zampe dei segmenti successivi. Mano mano che l'avvelenamento progredisce i segmenti posteriori si contorcono e si flettono, mentre quelli in vicinanza del capo si presentano come normali. La porzione del capo, e i suòi segmenti vicini, marciano diritti in avanti, la parte posteriore invece si contorce in tutte le direzioni e disturba la marcia della parte non ancora colpita dal veleno. In seguito, lentamente, tutta la metà anteriore è colpita da moti convulsivi e disordinati, e i fenomeni di disordine di direzione e dei movimenti sono manifesti.

Nella metà posteriore si osservano movimenti disordinati delle zampe che si propagano all'ingiù dal segmento sezionato. In seguito il moncone si contorce, si inarcua, rincula e finisce col cadere in paralisi.

Esperienza 2. — Una nereide viene cosparsa sul capo di santonina finemente polverata. Poco dopo si notano evidenti disturbi di direzione : muove la testa in tutte le direzioni, gira, ritorna sù se stessa.

Solo molto più tardi esplode l'incoordinazione dei movimenti delle false zampe e i movimenti disordinati del corpo. Allora la nereide si aggroviglia, si torce sù se stessa come una matassa vivente.

Esperienza 3. — Una arenicola viene divisa in due metà con un taglio netto di rasoio. Sopra ogni metà, e in vicinanza della soluzione di continuo, si sparge polvere di santonina. Poco dopo appaiono contrazioni violente che dai segmenti vicini alla sezione si propagano lentamente agli altri segmenti vicini. L'estremità buccale della metà anteriore, per un certo tempo, non presenta disordine nei movimenti e nella direzione, questi esplodono solo più tardi quando le contrazioni disordinate hanno conquistato i segmenti vicini all' estremità boccale.

La metà posteriore della sezione cade in preda a contrazioni violente. Il tronco si torce, si arcua senza avanzare di un pollice.

Esperienza 4. — Ad una grossa mosca si asporta con forbicetta sottile ed appuntita, una piccola porzione dello strato chitinoso del capo senza ledere gli occhi e sopra, con punta di pennello, si applica una traccia di polvere di santonina.

I disturbi di direzione sono i primi a manifestarsi. L'insetto gira sù se stesso, rincula, ritorna sui propri passi, salta e cade sul dorso, ecc, solo molto più tardi esplodono i sintomi a carico dei movimenti.

Le zampe allora si muovono con disordine, alcune si estendono, altre si flettono senza regola od ordine alcuno.

Esperienza 5. — Ad una grossa mosca si asporta, aiutandosi con forbicetta ed aghi sottilissimi, una piccola porzione dello strato chitinoso della parte laterale superiore destra del torace, e sopra, con punta di pennello, si applica polvere di santonina.

Dopo un certo tempo compare disordine nei movimenti delle zampe destre che si accentua sempre più sino a impedire il camminare. Più tardi i sintomi si propagono alle zampe della parte sinistra.

I disturbi di orientamento e di direzione non si rendono manifesti che molto più tardi quando l'avvelenamento ha colpito tutti gli arti.

Esperienza 6. — Ad una grossa mosca si asporta con grande attenzione, una piccola porzione dello strato chitinoso della regione ventrale del torace in corrispon-

denza delle zampe medie e sopra ci si mette con pennello di becaccia polvere di santonina.

Quasi subito i movimenti disordinati e convulsivi colpiscono tutte le zampe.

Se quando sopravvengono i fatti paralitici, si eccita l'animale con corrente indotta debolissima, le zampe si contraggono.

Esperienza 7. — Si incide superiormente l'addome di una grossa mosca e sotto l'incisione si insinua poca polvere di santonina.

Molto tardi e lentamente insorgono i sintomi dell'avvelenamento.

Prima vengono colpite le zampe posteriori, poi le medie, poi le anteriori.

Ad onta che abbia la deambulazione difficoltata la mosca si dirige bene, se cade si rimette in piedi, schiva gli ostacoli. Solo più tardi esplodono i disturbi di orientamento e di direzione.

Esperienza 8. — Ad una grossa nereide viene praticata una piccola soluzione di continuo nella cute in corrispondenza della parte superiore del capo. Con penna di ala di becaccia si applica sulla soluzione una traccia di santonina. Il verme continua un poco la sua marcia, diritto e filato come se niente fosse, poi cominciano i sintomi di indecisione e di disordine : gira la testa in tutte le direzioni, la porta indietro, in avanti, tentenna a lungo prima di posarla, ecc.

Molto più tardi vengono influenzati i movimenti delle false zampe dei segmenti vicini alla soluzione di continuo.

Esperienza 9. — Si asporta ad una grossa cavalletta tutta la parete superiore del proto e mesotorace e si mettono allo scoperto i cordoni dei gangli toracici. Quando l'insetto si è ben rimesso dall'intervento, si applica polvere di santonina sopra i gangli. Quasi subito si hanno movimenti disordinati e convulsivi degli arti che diventano sempre più gravi ed intensi.

Esperienza 10. — Ad una grossa cavalletta si asporta la parte superiore del prototorace e si mette allo scoperto nel miglior modo il cingolo gangliare esofageo, senza fare grandi traumatismi. Se si applica con pennello sottilissimo polvere di santonina, insorgono subito disordini gravi, l'animale salta, si rotola, si sbatte, rincula, ruota sù se stesso.

Esperienza 11. — Ad una grossa vespa si asporta la testa. Sul moncherino, che attaccava la testa al torace, si applica, colla punta di un pennello di ala di becaccia, polvere di santonina.

Quasi subito si notano movimenti disordinati degli arti superiori che si estendono a poco a poco agli arti medi ed inferiori. L'animale rimane sempre allo stesso posto o compie qualche piccolo spostamento irregolare.

Esperienza 12. — Ad una grossa e vivacissima mantide si pratica una soluzione di continuo sulla cute della parte superiore dell'addome e sotto vi si insinua polvere di santonina. Dopo qualche tempo i primi sintomi si presentano a carico delle ultime zampe che compiono dei movimenti disordinati di estensione, flessione, ecc. In seguito vengono attaccati gli arti medi. I disturbi a carico delle tibie uncinate e i movimenti disordinati e convulsivi della monachella compaiono per ultimo. A questi segue lentamente uno stadio di apatia. L'animale giace immoto o compie dei piccoli movimenti colle zampe, poi lentamente si spegne.

Esperienza 13. — Si pratica una piccola soluzione di continuo nella cute della nuca di una grossa mantide e sotto vi si insinua poca polvere di santonina.

Dopo poco il pregadio si mostra agitato, rincula, gira sù se stesso.

Le tibie uncinate perdono i movimenti rapidi e sicuri, ora poggiano tutte e due sul terreno, ora una poggia, mentre l'altra è sollevata a mezza aria e mezzo aperta. Lentamente i disturbi si propagano agli arti medi e posteriori : ora si estendono, ora si flettono, ora annaspano l'aria, senza sapere dove poggiarsi. Tratto tratto l'animale

è colto da rapidi ed energici movimenti degli arti come di fuga. A questi lentamente segue torpidezza dei movimenti che va sempre più aggravandosi, sinchè l'animale giace sopra un fianco o sul dorso quasi immoto o con qualche leggero movimento delle antenne e degli arti. Muore in 12-18 ore.

Esperienza 14. — Ad un granchio si pratica, raschiando con grande attenzione, una piccola finestra nella parte anteriore superiore del capotorace e vi si insinua polvere finissima di santonina.

Compaiono per primi i disturbi di orientamento e di direzione, poi vengono attaccate le chele, in ultimo le zampe.

Esperienza 15. — Ad un grosso granchio si pratica una soluzione di continuo nella giuntura dell' ultimo paio di zampe col capotorace e sotto vi si insinua polvere finissima di santonina.

Compare incoordinazione dei movimenti che dalle zampe si estende alle chele. Se, quando le zampe pendono paralitiche, si mettono allo scoperto i muscoli e si eccitano con corrente debolissima, le zampe si contraggono.

Dal complesso delle esperienze sopra riportate noi possiamo dedurre che la santonina esplica in primo tempo la sua azione sui gangli del cingolo esofageo e determina disordine di orientamento e di direzione ed incoordinazione dei movimenti.

In seguito la sua azione si estende alla catena ganglionare ventrale toracica e compaiono fenomeni convulsivi a carattere clonico-tonico, seguiti da paralisi.

Considerazioni.

Come ho dimostrato nei capitoli precedenti la santonina è più o meno velenosa per gli artropodi e per i vermi e l'avvelenamento decorre con una sintomatologia così poco diversa da animale ad animale che può ricondursi facilmente ad un tipo generale.

E' presumibile che negli ascaridi l'avvelenamento decorra come negli artropodi e negli altri vermi sebbene tra anellidi e nematelminti corra una certa differenza?

Veramente l'ascaride si presenta a noi in condizioni di osservazione tutto affatto differente degli altri animali. Come ho già fatto osservare, egli ha una forma ed una struttura del corpo che è troppo lontana da quelle che osserviamo negli altri animali e delle quali comprendiamo la funzione.

Un corpo foggiato a guisa di cordone cilindrico assottigliato alle due estremità, che vive in un ambiente inaccessibile alla nostra osservazione diretta, che si rivela vivente perchè è capace di spostarsi torcendosi e flettendosi : ecco quanto è un ascaride !

Uno studio diretto esclusivamente sugli ascaridi non potrebbe mai dare risultati soddisfacenti e permetterci di arrivare a conoscere la verità.

Infatti come potremmo rilevare l'azione di un farmaco qualunque

su di essi se questi hanno un solo mezzo di mettersi in relazione con noi? Qualunque fatto nuovo intervenga nella loro vita (abbassamento di temperatura, ambiente stagnante, veleni) reagiscono sempre ad un modo : si torcono e guizzano più o meno vivacemente.

Altra via di comunicazione tra l'uomo e questo cordone cilindrico non esiste.

Data questa impossibilità di costituire una relazione più ampia tra l'uomo e gli ascaridi, io ho cercato di ovviare all'inconveniente osservando l'azione della santonina negli animali più affini e per analogia sono arrivato poi ad intendere come agisce la santonina in questi vermi. Dall'insieme delle esperienze riportate nel capitolo azione generale si deduce che la santonina è più o meno tossica per i diversi animali studiati.

Questa diversa tossicità è in relazione colla velocità di assorbimento, la quale a sua volta dipende da condizioni di ambiente, dal farmaco, dagli stessi animali.

I geotrupi sono abbastanza resistenti alla santonina, ma diventano più recettivi se si somministra santonina mescolata da qualche giorno a feci. Le locuste sono influenzate poco e lentamente da questo veleno mentre tutti gli altri artropodi ed i vermi sono sensibili a piccole quantità di farmaco. In questi animali sensibili esistono condizioni speciali che favoriscono la solubilità della santonina e quindi l'assorbimento. In fatti la polvere di santonina a contatto colle sanguisughe, colle nereidi, coi granchi, assume facilmente prima il colore giallo poi il rosso cupo del liquido ambiente che è colorato nello stesso colore, mentre posta a contatto dei tessuti della cavalletta questi diventano secchi, asciutti, coriacei.

L'ambiente ha pure grande importanza sulla tossicità della santonina.

Un ambiente che si rinnova spesso è meno tossico di un ambiente stagnante.

Le sanguisughe, che pure sono tanto sensibili al veleno, allontanate da questo e poste in acqua corrente si rimettono presto. Lo stesso avviene per le arenicole, i lombrichi, le nereidi.

Condizioni dunque inerenti al farmaco, all'ambiente, all'animale favoriscono o la solubilità della santonina e quindi l'assorbimento, o la eliminazione.

Accade lo stesso negli ascaridi?

Per somministrazione di contenuto intestinale e santonina gli ascaridi diventano rapidamente irritati e guizzano e si torcono energicamente, mentre per somministrazione diretta di polvere di santonina questi fatti insorgono più lentamente.

Il contenuto intestinale deve quindi agire sulla santonina e favorire il suo rapido assorbimento, mentre il rinnovarsi continuo del contenuto intestinale ne diminuisce la tossicità.

In questo ultimo fatto si deve pure trovare la ragione perchè regli ascaridi l'azione della santonina si limita al primo periodo dell'avvelenamento e si ha solo incoordinazione dei movimenti, disordine di direzione e di orientamento, che obbligano gli ascaridi ad abbandonare l'intestino.

Tutto ciò può spiegare perchè questi vermi, così sensibili alla santonina, sono poi tanto resistenti.

Come possiamo interpretare il modo di agire della santonina?

E' eccitante? E' paralizzante?

In senso molto largo e tenendo conto delle grandi differenze che esistono tra animali superiori e gli animali da me studiati, i primi sintomi della santonina ricordano quelli dell'alcool nei vertebrati e specie nell'uomo.

Gli animali studiati, una volta avvelenati, si presentano prima irresoluti, titubanti nel cammino, incapaci di compiere o coordinare movimenti in loro abituali e normali. In seguito questi movimenti, come nell'ubbriaco, si compiono tanto esagerati che raggiungono spesso l'effetto opposto, così i geotrupi, le mosche, ecc. estendono tanto le zampe che si rovesciano sul dorso.

A voler definire l'azione della santonina dai sintomi che essa presenta si corre rischio di cadere nella discussione che ancora si agita per l'azione dell'alcool che per alcuni AA. è prima eccitante e poi paralizzante, per altri paralizzante sin da principio.

Siccome però come vengono attaccati dal farmaco i gangli dei cordoni ventrali, si ha azione spiccatamente convulsivante clonico tonico, con prevalenza tonica, come si osserva molto bene nei granchi, seguita da fenomeni paralitici, non è improbabile che anche nei centri ganglionari del cingolo esofageo, la santonina agisca in primo tempo eccitante in secondo tempo paralizzante.

Nell'uso terapeutico l'azione della santonina sugli ascaridi si deve limitare a quella che esplica al suo inizio in tutti gli animali studiati : eccitazione, seguita da paralisi, dei gangli del cingolo esofageo e quindi disordine di orientamento, di direzione e incoordinazione dei movimenti.

Il rinnovarsi continuo della massa del contenuto intestinale fa sì che l'avvelenamento non proceda oltre sino ad ottenere i fenomeni tetanizzanti e paralitici che noi possiamo ottenere invece sperimentalmente solo con dosi eccessive di polvere di santonina. A tutto ciò si aggiunga che se questi animali, come i vermi, sono molto sensibili alla santonina, d'altro canto sono anche molto resistenti e facilmente devono eliminare il poco veleno assorbito.

Di guisa che concludendo, noi possiamo ritenere che sebbene la santonina sia tossica per gli ascaridi, essi trovano nel rinnovarsi del contenuto intestinale condizioni tali per le quali l'azione della santonina si arresta al disordine di orientamento e di direzione e all'incoordinazione dei movimenti.

Ciò obbliga gli ascaridi a seguire i movimenti del contenuto intestinale e a passare nel cieco, donde vengono espulsi all'esterno colle feci sempre vivi e vivaci.

Conclusioni.

Dal complesso delle mie ricerche risulta :

1. La santonina è tossica per gli artropodi e per i vermi.

2. L'avvelenamento si svolge cronologicamente in due fasi.

In un primo tempo si hanno disordini di orientamento e di direzione ed incoordinazione dei movimenti.

In un secondo tempo si hanno fenomeni convulsivi clonico-tonico, seguiti da fatti paralitici.

3. Essa ha azione eccitante, poi paralizzante, prima sui gangli del cingolo esofageo, poi sui gangli del cordone toracico ventrale.

4. Essa è tossica per gli ascaridi lombricoidi.

Questi vermi sono molto sensibili al veleno, ma, per speciali condizioni di ambiente, come ho esposto nel corpo della nota, l'avvelenamento si arresta al primo stadio di azione della santonina e presentano solo fenomeni di disordine nella direzione e nell'orientamento, incoordinazione dei movimenti.

In queste condizioni vengono trascinati dal contenuto intestinale nel colon e poi espulsi vivi colle feci.

Bibliographia.

1-2-3-4-citati da 9.

5. SCHRÖEDER, *Arch. f.. exp. path. u. Phar.* 1885.

6. Citato da BERNATZICH e VOGL, *Manuale di Materia Medica.*

7. MARFORI, *Ann. di Chim. e Farm.* 1889, V. 10, S. 4, p. 153.

8. COPPOLA, *Arch. per le Scien. Med.* V. 11.

9. C. CALDERONE, *Archivio di Farmacologia e Terapeutica.* IV. fasc. 17. 1893.

10. J.-H. FABRE, *Ricordi entomologici.* Milano, Sonzogno. 1914.

ISTITUTO DI FARMACOLOGIA E DI TERAPIA DELLA R. U. DI MESSINA
(DIRETTORE G. VINCI)

RICERCHE FARMACOLOGICHE SULLE SOSTANZE INSETTICIDE.

2. — La Quassina

PER

LUIGI TOCCO-TOCCO

Nella immensa maggioranza dei casi, l'insetto sfugge al nostro potere : sterminarlo se è nocivo, propagarlo se è utile, sono opere per noi impraticabili.

Singolare antitesi di forza e di debolezza : l'uomo taglia dei lembi di continente per fare comunicare due mari, perfora le Alpi, pesa il sole, e non può impedire ad un miserabile baccherozzo di gustare prima di lui le sue ciliegie, ad un odioso pidocchio di distruggerli le vigne ! Il titano è vinto. dal pigmeo.

I. H. FABRE. — Ricordi entomologici. T. II, Pag. 33.

Introduzione.

Allo studio del CRISANTEMO (1) faccio seguire quello della Quassina sebbene questa sostanza non possa paragonarsi con quella nè per la tossicità nè per l'importanza pratica. In comune questi farmaci hanno solo il carattere insetticida : infatti mentre noi possiamo, spolverando il crisantemo, avvelenare a nostra volontà gli artropodi nocivi, con la quassina invece sono gli artropodi che si avvelenano da se ingerendo il veleno.

E non tutti sono disposti a darci questo piacere come fa la sciocca mosca !

La difficoltà di somministrazione ha reso dunque sinora l'uso della quassina limitato all'ambiente famigliare e, sebbene goda fama di ottimo antiputrido e di preservare i legni da ogni insetto, in genere la si usa solo per uccidere le mosche.

Siccome questa sostanza per gli studi di CAMPARDON (2) si è mostrata molto tossica nell'uomo, e siccome non è a mia conoscenza che uno studio sistematico sia stato mai fatto sull'azione che essa esplica

sugli artropodi, io ho praticato una serie di ricerche, con lo scopo di precisare bene il meccanismo di azione di questa sostanza e vedere se è suscettibile di possibili applicazioni scientifiche e pratiche oltre quelle per le quali è volgarmente conosciuta.

Dall'insieme delle esperienze fatte mi sono infatti persuaso che questa sostanza se fosse meglio conosciuta e meglio usata potrebbe rendere non pochi utili servizi sia nei laboratori scientifici che nella pratica famigliare.

Credo perciò interessante comunicare in questa nota i risultati ottenuti.

Appunti di tecnica.

Sostanza usata. — Ho usato quassina amorfa della casa *Gehe* e *C.* di Dresda, a preferenza di quassina cristallizzata, perchè essendo meno tossica e di azione più lenta, la sintomatologia dell' avvelenamento si svolge lentamente ed è possibile seguirla nei dettagli.

Animali da esperimento e tecnica usata. — Ho esperimentato su tutti gli artropodi che mi è stato possibile procurarmi in Sardegna, (queste ricerche che escono dall'Istituto di Farmacologia di Messina in effetto furono fatte nella mia Sardegna) ed ho usato sempre la tecnica più semplice, cercando di ledere gli animali o di allontanarli dal loro ambiente, il meno possibile.

Prima di iniziare le ricerche sopra un gruppo di animali ho avuto cura di impratichirmi delle loro abitudini sia per osservazione diretta sia attingendo notizie dai trattati.

In ogni esperienza ho usato sempre che mi è stato possibile un gran numero di animali, talora, come nel caso dei geotrupi e delle locuste, anche trenta.

In ogni esperienza gli animali furono divisi in due gruppi, uno di controllo e uno di ricerca.

A preferenza ho somministrato il veleno col cibo, solo raramente e quando necessità sperimentali me lo imponevano, per applicazione diretta sui centri nervosi o in vicinanza di essi.

Certi piccoli artifici tecnici, che ho dovuto escogitare caso per caso, saranno riferiti a suo tempo nei diversi capitoli.

Ho usato la nomenclatura di *Claus*.

Azione generale.

La quassina è tossica per tutti gli artropodi. L'avvelenamento decorre con una sintomatologia tipica : è un farmaco a carattere prima depressivo poi nettamente paralizzante.

Riporto i protocolli delle esperienze e poi dò le conclusioni.

Geotrupes stercorarius. — Di facile accontentatura basta mescolare

un poco di quassina con delle feci fresche per avvelenare questi stercorari. Appena sentono l'odore delle feci fresche si sollevano sulle zampe anteriori e con le antenne diritte saggiano l'aria muovendole in tutte le direzioni. L'analisi è breve. Partono trotterellando verso le feci e cominciano il loro pasto, golosamente, palleggiando il cibo colle antenne piegate. Il pasto dura un bel poco, ma dopo quindici-venti minuti il moto delle antenne è torpido e poi cessa. Lo stercorario è sempre col capo sul cibo ma non mangia più : è immobile. Se non si molesta, dopo un periodo di quiete più o meno lungo, ripiglia per un poco a mangiare ma ben presto ricade nella sua immobilità. Eccitato si allontana prestamente dal cibo, fa pochi passi, si arresta come indeciso, e permane a lungo immoto. Tuttavia di propria iniziativa può, dopo un lungo periodo di sosta, rimettersi in cammino, ma per poco, chè gli arti lo servono male. Le zampe anteriori non si distendono bene ed hanno la tendenza a incrociarsi sul ventre, le medie e le posteriori sono torpide e disordinate nei movimenti. Il torpore invade sempre più lo stercorario. Dopo un'ora circa lo si crederebbe morto se qualche moto delle antenne o delle zampe non ci avvisasse che la vita è sospesa ma non spenta. Questa immobilità dura a lungo, da sei ad otto ore, poi lentamente i movimenti ricompaiono, prima torpidi poi spediti, sinchè l'animale ritorna normale in meno di 24 ore.

Una nuova razione di feci fresche con quassina richiama presto questi incorreggibili ghiottoni. Mentre mangiano il torpore li invade di nuovo e di nuovo restano immobili davanti al cibo. Il quantitativo di farmaco che mi è stato possibile fare ingerire non ha mai portato a morte questi animali. Il torpore dura più o meno a lungo ma gli stercorari si rimettono sempre. Ho ripetuto questa esperienza per diversi giorni e con un certo numero di stercorari (20).

Blaps mucronata. — Questi insetti sono molto sensibili alla quassisina. Ho somministrato il farmaco mescolato intimamente a dei pezzi di carne. I primi sintomi insorgono dopo cinque o sei minuti. Il coleottero pare mantenga la sua vivacità ma tratto tratto si arresta nel camminare come se fosse istupidito poi, eccitato, ripiglia il cammino. Poco dopo compaiono fenomeni di disordine ; gira su se stesso, rincula, ora procede a colpi di zampa rapidissimi ora si ferma di botto immoto. Eccitato ripiglia a muoversi. Ai sintomi di disordini di direzione seguono poco dopo (30′) quelli dei movimenti. Solleva tanto un arto e così energicamente da rovesciarsi sul dorso, oppure stende una zampa tanto che non tocca più terra. Talora le zampe di un lato sono estese mentre le altre si muovono così rapidamente e disordinatamente che il corpo procede sbandato. Lentamente tutti questi movimenti diventano sempre più torpidi sinchè l'animale permane immoto, per solito rovesciato sul dorso. Si direbbe morto se le zampe o le antenne non si muovessero tratto tratto. Se la dose non è stata eccessiva può rimettersi in sei-dodici ore. L'indomani una nuova razioni di carne

e veleno lo rende ben presto immobile. Nella notte si rimette ma il cibo del giorno seguente lo mette nelle precedenti condizioni di immobilità. Questa esperienza può ripetersi per molti giorni di seguito.

Papilio machaon. — Ho insinuato un granellino di quassina in una piccolissima soluzione di continuo fatta nella regione dorsale dell'addome, così come facciamo col curare con le rane. La farfalla, subito abbandonata, vola quà e là per qualche minuto come se fosse normale, poi di colpo cade a terra, si dimena per un poco, annaspa con le zampette e finisce per restare immobile con le ali fortemente piegate sulla parte ventrale. Toccata reagisce, buttata dall'alto spiega ancora il volo ma subito ricade immota a terra. Lentamente l'immobilità diventa permanente e si direbbe morta se la proboscide non si allungasse tratto tratto. In queste condizioni dura anche sei, otto ore, poi lentamente muore.

Musca domestica. — Se il farmaco si porta sotto lo strato chitinoso l'avvelenamento si svolge rapidissimo, se si somministra col cibo i sintomi appaiono e si svolgono lentamente. Spesse volte, nel primo caso, la mosca o è fulminata dal veleno in uno dei suoi movimenti, o, dopo pochi secondi, è immobilizzata nell'attitudine di camminare, di spiccare il volo, di pulirsi le ali.

Per uno studio accurato dell'azione generale è meglio dare il veleno per bocca.

Questa sostanza, estremamente amara per noi, è succhiata senza repugnanza dagli insetti.

Nelle prime esperienze dava la quassina mescolata allo sciroppo (1%) in seguito preferii darla con poltiglia di frutta perchè le mosche succhiano tanto avidamente lo zucchero che si immobilizzano nell'attitudine di succhiare senza che l'osservatore se ne accorga se non le tocca.

Una mosca che ha succhiato poca quassina è sempre un pò irrequieta, va e viene, vola, si posa ma tratto tratto compie qualche movimento disordinato, o gira tondo tondo sù se stessa, o spicca il volo malamente per ricadere. Sono fenomeni passeggieri e la mosca ripiglia il suo cammino. Dopo 5-10', ad un tratto, senza ragione apparente, si ferma di botto e, se non si eccita, rimane nella posizione nella quale si è arrestata. Se si eccita, ripiglia a camminare velocemente di quà di là per un certo tempo, poi di botto si arresta di nuovo. Il gioco può continuare parecchio, ma viene un momento nel quale l'insetto muove torpidamente le zampe, cade sul fianco o sul dorso e resta immobile. Si direbbe morto e tale sembra, ma se si osserva con attenzione, si nota qualche leggero movimento della proboscide e tratto tratto, a grandi intervalli, qualche moto convulsivo delle zampe. In queste condizioni di immobilità assoluta può restare un giorno ed anche più se si tiene riparata e si alimenta, poi muore.

Acridium aegyptium. — Ho dato la quassina sia per bocca col cibo sia applicandola sotto lo strato chitinoso.

Questi insetti sono molto resistenti e sono necessarie forti dosi di veleno per ucciderli. Subito dopo che una cavalletta ha ingerito la quassina, salta, vola, si muove come se fosse normale. Non passano però 15-20′ che si nota una certa indecisione nei movimenti.

Nel saltare porta una saltatrice in posizione di salto e l'altra la mantiene distesa, camminando si arresta di botto e muove le zampette in alto e lateralmente senza riuscire a usarle bene.

Se si abbandona a sè l'insetto, dopo un breve periodo di agitazione e di disordine, resta immoto, se si eccita tratto tratto, si muove, salta per un poco ma poi ricade nella sua immobilità. In seguito, anche eccitato, compie questi movimenti con grande stento.

Il torpore diventa sempre più grave sinchè si arriva ad un momento nel quale l'insetto sembra morto, e tale si crederebbe se qualche raro moto, appena accennato, delle antenne o delle zampe o dell'addome non ci dicesse il contrario.

Se si solletica l'estremo addominale spicca un salto e cade colle saltatrici distese, immoto. Si direbbe una molla che ha scattato.

Se la quantità di farmaco somministrata è stata piccola, l'animale può rimettersi in 3-6-12 ore, se la dose é stata eccessiva, lentamente si spegne in un giorno conservando sempre la sua immobilità.

Mantis religiosa. — Una monachella che ha divorato alcune mosche intrise di polvere finissima di quassina, si mostra per un certo tempo vispa e vivace come se fosse normale, poi all'improvviso si arresta a mezzo di un movimento come se fosse sopra pensiero.

Permane a lungo immota. Eccitata ripiglia a muoversi e camminare come se niente fosse, per poi arrestarsi di nuovo dopo qualche tempo.

Se qualche mosca le arriva a' tiro, la segue collo sguardo ma non lancia le tibie uncinate. Spesso queste pendono come se l'animale non sapesse più che farsene. Irritata si difende, ma senza quella vivacità di movimenti aggressivi, che rendono questo animale tanto simpatico. Piano piano i periodi di immobilità diventano più frequenti.

Se si eccita muove le zampe con movimenti disordinati, le contrae, estende, le flette verso l'interno, e finisce col rovesciarsi sul dorso. In questa posizione resta a lungo, talora immota, talora con piccoli movimenti delle zampe e delle antenne. Lentamente l'immobilità diventa così assoluta che la monaca si direbbe morta, tuttavia eccitata reagisce sempre con qualche piccolo movimento.

Abbandonata a se stessa, se la dose del veleno fu piccola, dopo molte ore si rimette, pure restando per qualche tempo come stordita

Porcellio scaber. — Appena catturati sono posti in un cristallizzatore con poca terra e dei pezzetti di carne imbevuti di soluzione di veleno. Di notte i più assaggiano il cibo e dopo diligente esame lo rifiutano ;

alcuni mangiano allegramente. Mentre i porcellini che non si sono lasciati sedurre dalle vettovaglie corrono in tutte le direzioni, i pochi golosi percorsi 5 cm. di strada si fermano interdetti muovendo le antenne con agitazione precipitosa, poi anche le antenne si fermano e l'animale resta immobile.

Se si tocca un porcellino normale, questo immediatemente si arrotola a palla, un porcellino avvelenato invece non si inarcua che debolmente o si contrae appena. Dopo un certo periodo di quiete il porcellino avvelenato si rimette in movimento come se fosse normale, ma percorso un breve tratto di strada; si ferma di nuovo, a lungo, immobile. Dopo un certo periodo di immobilità si muove alquanto per fermarsi da capo poco dopo. I periodi di immobilità diventano lentamente più lunghi e frequenti. Dopo un'ora circa la deambulazione è difficile, le zampe si estendono e non si contraggono che lentamente, oppure si portano all'improvviso estese verso la regione mediana, spostano il centro di gravità sollevano il porcellino e lo rovesciano sul dorso.

In questa posizione, immoto, o con qualche contrazione delle zampe o dell'antere, permane a lungo (12-24 ore) poi lentamente si spegne.

Carcinus moenas. — E' molto sensibile alla quassina che ho somministrata sia per bocca sia applicandone un granellino sotto il guscio in corrispondenza dell'inserzione dell'ultimo paio di zampe.

Comunque si dia il veleno la sintomatologia è sempre la stessa, solo che nel primo caso si svolge lentamente, nel secondo rapidamente e talora fulmineamente.

Un granchio che ha ingerito del veleno, se viene abbandonato a se stesso, per un certo tempo non presenta nulla di anormale : Per solito si raccomanda alle zampe e corre velocemente a rimpiattarsi.

Se si tocca, dopo 15-20', si nota che l'animale, il quale prima si difendeva colle chele molto bene ed energicamente, ora ne sembra impacciato e non sà cosa farne. Le allunga, le apre e poi si ferma indeciso, vorrebbe afferrare un dito e le lancia più distante. Eccitato scappa correndo, poi si arresta di botto, raccoglie le zampe e, se non si molestasse, rimarrebbe immoto. Tuttavia aizzato, dopo un lungo periodo di riposo, si comporta come se fosse normale.

Piano piano le soste diventano più frequenti e gli arti si muovono a stento e con disordine : prima si portano in estensione poi si arcuano e rovesciano il crostaceo sul dorso. In questa posizione permane a lungo. Prima a periodi di immobilità assoluta succedono brevi movimenti di annaspamento delle zampe, poi, dopo circa 3-4 ore, cessano del tutto. L'animale si direbbe morto, ma i movimenti continui ed irrequieti dei palpi, degli occhi e delle antere ci indicano che se è paralizzato nei movimenti, non è spento. Dopo 20 ore si riesce ancora ad ottenere a stento un atto riflesso.

Lentamente l'immobilità diventa sempre più assoluta e muore in circa 24 ore.

Iulus varius. — Si può somministrare il veleno a questi miriapodi sù pezzetti di vegetali, oppure direttamente attraverso una soluzione di continuo praticata nel loro corpo.

Nel primo caso l'avvelenamento si svolge molto lentamente, nel secondo caso rapidamente.

Comunque è meglio condurre le esperienze di notte, perchè solo allora risalta meglio il confronto tra animali sani e avvelenati.

Si seziona un Iulus a poca distanza dell'estremo caudale e si abbandona a sè. Dopo un certo tempo, quando l'animale si è rimesso, si insinua nella ferita poca polvere di quassina.

L'animale continua per un poco a muoversi come se fosse normale, poi trascina l'estremo del corpo con una certa difficoltà.

Le zampe infatti degli ultimi segmenti o sono immobili o si muovono appena. Il torpore dei movimenti lentamente si propaga alle zampe degli altri segmenti. Ad onta di ciò l'animale procede avanti con stento, e finisce col fermarsi a mezzo di un movimento, si rimette poi in cammino e poco dopo si arresta di nuovo. I periodi di immobilità prendono lentamente la prevalenza e l'animale resta immobile come se fosse morto o muove appena e raramente le antere e le zampe.

In questa immobilità permane a lungo, 24-36 ore, poi muore.

* * *

Dal complesso delle esperienze sopra riportate posso concludere che la quassina è tossica per gli artropodi.

Essa ha azione prima deprimente, poi paralizzante.

La sintomatologia dell'avvelenamento è tipica in tutti gli animali studiati : L'azione si inizia con un intorpedimento dell'artropodo che tende a restare immobile come immerso nel sonno. Segue immobilità assoluta che permane lungo tempo.

Se la quantità di farmaco assorbita non è stata eccessiva, l'animale può rimettersi.

Azione cumulativa — Assuefazione.

Studiata l'azione generale era necessario assodare se la quassina, quando venga somministrata ripetutamente e per molto tempo, determina fenomeni di accumulo o si stabilisce abitudine o maggiore sensibilità per il farmaco.

Per queste ricerche si prestano molto bene i geotrupi stercorari, le mosche ed i porcellini di S. Antonio.

Per non tediare con uniformi descrizioni riporto solo le osservazioni fatte coi geotrupi.

I dintorni aridi di CAGLIARI, specie quelli dove sorgono le necropoli fenicia e cartaginese, sono ricchissimi di stercorari.

Ad un certo numero (20) di questi si somministrava una poltiglia di feci fresche e quassina (1 %). Pochi animali gradiscono subito il pasto e banchettano allegramente ; altri, più lontani, sollevano le antenne agitandole in tutte le direzioni e, reggendosi sulle zampe anteriori, girano la testolina in tutte le direzioni per accertarsi donde emana il buon effluvio. Fanno due passetti, ruotano sù se stessi, si sollevano di nuovo sulle zampette, ammicano colle antenne, poi partono trotterellando diritti verso le feci.

Se queste mosse, invece che dall'alto, vengono osservate lateralmente diventano divertenti e muovono al riso.

Il pasto è avido. Le antenne palpano il cibo che le mandibole sminuzano e trangugiano. Ma il festino dura poco. Le antenne diventano torpide. Si direbbe che piano piano un dolce sopore invade l'animale che finisce col restare immobile nella sua posizione. Alcuni non si muovono più, altri a stento fanno pochi passi e poi, lentamente, presentando la sintomatologia che ho descritto nell'azione generale, restano immobili.

Il sole del domani gli sveglia dal loro torpore. I caduti sul dorso, annaspano un pò colle zampe, si rimettono in piedi, e trotterellando a stento, riprendono le loro abitudini ma... l'odore delle feci, che ho avuto cura di rinnovare, è così seducente che i golosi non si possono trattenere di andarne in cerca. Assaggi dell'aria colle antenne, sollevamenti sulle zampe anteriori, mosse interrogative del capo, e poi partenza, diritti filati, verso le feci.

Nuovo pasto, goloso, abbondante come il precedente, seguito da torpore e poi da immobilità assoluta.

Il sole del terzo giorno desta i miei stercorari dalle loro posizioni di quiete e li fà trotterellare nel recinto del campo sperimentale.

Presto gli effluvi delle feci fresche gli richiama e questi incorreggibili ghiottoni ricadono nel torpore.

Ho ripetuto queste esperienze 5 giorni.

Allo stesso modo si comportano i porcellini.

Dal complesso delle esperienze fatte e che non riporto per amore di brevità, sono giunto a queste conclusioni :

1. — L'uso protratto di piccole dosi non porta altri disturbi che torpore seguito da immobilità che presto passa.

2. — Gli animali si rimettono completamente come si cessa dal somministrare il farmaco.

3. — Si ha leggera azione cumulativa. Non si hanno fenomeni di abitudine.

4. — La morte avviene quando la quantità di veleno somministrata é eccessiva.

Assorbimento-eliminazione.

Siccome non abbiamo mezzi chimici che ci rivelino traccie infinitesimali di quassina, ho dovuto perciò dedurre la velocità di assorbimento e di eliminazione dalla sintomatologia che essa presenta.

L'assorbimento è rapido. Pochi minuti dal pasto bastano perchè nel maggior numero di animali insorgano i primi sintomi.

La mosca, se non è molestata, dopo 2-5', ritira a mezza aria la proboscide e resta immobile. Gli stercorari, dopo 15-20', arrestano i movimenti delle antere, ma un certo torpore nell'uso di queste si osserva molto prima, dopo appena 5-6'.

Nel granchio, i primi sintomi appaiono dopo 15-20', se il veleno viene somministrato per bocca ; se invece viene portato a contatto dei centri nervosi, l'avvelenamento esplode fulmineo.

L'eliminazione è lenta e dura a lungo, mai meno di 24 ore.

Il granchio reagisce ancora venti ore dopo l'avvelenamento. I geotrupi nelle 24 ore si ridestano dal torpore, ma conservano movimenti lenti ed indecisi ancora per qualche tempo.

Le mosche che non hanno assorbito molto veleno, dopo 24 ore presentano ancora qualche piccolo moto della proboscide, poi lentamente possono rimettersi.

Concludendo : l'assorbimento è rapido, i primi sintomi compaiono da 5 a 15 m. dopo la somministrazione del veleno per os.

La eliminazione è lenta, essa dura non meno di 24 ore.

Scindibilita' del farmaco. — Diffusione negli organi.

Riporto due esperienze delle tante eseguite e poi dò le conclusioni.

1. — Un ragno viene catturato ed affamato per qualche giorno.

Ad una mosca si somministra sciroppo con quassina 1 %. Come essa è quasi immobile e non compie che piccoli movimenti colle zampe, si afferra per un'ala colle pinzette e si butta sul ragno. In condizioni normali il ragno cattura solo preda viva e moventesi, affamato non bada tanto per il sottile e piglia quello che capita purchè non sia una cosa morta del tutto. Qualche piccolo movimento della mosca eccita il ragno che affonda le sue cesoie nella nuca della mosca e succhia a lungo. Alle volte l'animale resta immobile colla sua preda ed eccitato reagisce torpidamente, altre volte abbandona la preda ed è incapace di fare il minimo movimento.

2. — Le feci emesse dai geotrupi durante 5 giorni di avvelenamento quotidiano colla quassina, vengono accuratamente raccolte, polverate, e mescolate a poco sciroppo.

Le mosche che succhiano questo sciroppo, presentano tutti i sintomi dell'avvelenamento.

Da queste ricerche, e da quelle che non ho riportato per brevità, posso concludere che la quassina assorbita passa in circolo e si diffonde in tutto il corpo.

Essa si elimina come tale o come un prodotto di scissione tossico

Sede di azione.

Conosciuta la sintomatologia che la quassina determina negli artropodi era necessario stabilire dove si esercita a preferenza la sua azione. Per chiarire questo problema ho fatto una serie di ricerche, seguendo le norme date negli appunti di tecnica, delle quali riporto per intiero le più dimostrative ed interessanti. Alla fine del capitolo poi dò le conclusioni generali alle quali sono venuto.

Esperienza 1. — Ad un grosso granchio vivacissimo si pratica una soluzione di continuo nel punto dove l'ultimo paio di zampe si attacca al capotorace e vi si insinua poltiglia di quassina.

Quasi subito compare immobilità alle zampe posteriori che poi, lentamente, si estende alle anteriori.

L'animale è immobile quando ancora si difende molto bene ed energicamente colle chele. In seguito la immobilità colpisce anche le chele e, se non fossero i movimenti dei palpi e la schiuma sibilante che gli esce dalla bocca, si direbbe morto.

Se si mettono allo scoperto i muscoli delle zampe e si eccitano con debole corrente, si ha reazione muscolare prima energica, poi, progredendo l'avvelenamento, meno manifesta.

Esperienza 2. — Si raschia dolcemente ed accuratamente la parte superiore ed anteriore del capotorace di un granchio sino a che è possibile penetrarvi con un ago di siringa e vi si inietta una goccia di quassina ed acqua di mare (1 $^0/_0$). Dopo pochi istanti il granchio si arresta a mezza corsa colle chele pendenti che strisciano sul suolo.

Eccittato, fa un balzo e si ferma come se non sapesse più come usare le zampe. Lentamente i fenomeni paralitici dalle chele si diffondono alle prime zampe, alle medie, e poi alle posteriori. L'animale è immobile, eccitato o reagisce appena o si rovescia sul dorso. Si direbbe morto se l'emissione di schiuma e i movimenti dei palpi non fossero continui.

Se si mettono allo scoperto i muscoli delle zampe e si eccitano direttamente o i muscoli o i nervi che dalla massa ganglionare toracica arrivano ad essi si ha reazione più o meno energica a seconda da quanto tempo dura l'avvelenamento.

Esperienza 3. — Ad una grossa mosca, con forbicette affilate ed appuntite, si asporta una piccolissima porzione dello strato chitinoso superiore della testa senza ledere gli occhi, e sopra con pennello di beccaccia, si applica una traccia di quassina.

La mosca fa quattro salti e poi si ferma immobile sulle zampe. Se non si molestasse resterebbe così, eccitata, cammina un poco, poi di nuovo cade nella sua immobilità. Col progredire dell'avvelenamento prima vengono attaccate le prime paie di zampe, poi le medie, poi le ultime. Allora la mosca, per le ragioni altrove descritte, cade sul dorso e vi muore immobile.

Esperienza 4. — Ad una grossa mosca si asporta una piccola porzione dello strato laterale superiore chitinoso del torace e sopra si applica poco quassina. I disturbi

insorgono più tardi che nell' esperienza 3 e si manifestano prima alla zampe del lato dove è applicato il veleno, poi si estendono a quelle del lato opposto. Se si eccitano gli arti con debole corrente indotta, le zampe reagiscono.

Esperienza 5. — Ad una mosca si pratica una piccola soluzione di continuo nell'addome e sotto vi si insinua una traccia di quassina.

Dopo un certo tempo insorgono i primi disturbi agli arti posteriori che lentamente si estendono agli anteriori. L'insetto, anche quando l'avvelenamento ha colpito l'ultimo paio di zampe, cerca ancora muoversi e trascinarsi e solo più tardi permane immobile, rovesciato sul dorso.

Esperienza 6. — Una cavalletta italiana viene lasciata digiuna per qualche giorno, in modo che avvizzisca un poco.

Si fa una breccia attraverso le parti superiori del torace e si mettono allo scoperto i gangli nervosi ventrali, (le cavallette, come ha già osservato *Flammarion*, sono resistentissime ad ogni brutale intervento e campano anche 15 giorni senza testa) e vi si applica poca soluzione di quassina. Pressochè subito la paralisi colpisce gli arti e l'insetto permane immobile.

Se la soluzione velenosa si applica invece in vicinanza dei centri nervosi, l'avvelenamento decorre più lentamente e colpisce prima le saltatrici poi le altre zampe.

Esperienza 7. — Sulla nuca di una grossa cavalletta si pratica una soluzione di continuo e sotto vi si insinua quassina polverata.

Pochi secondi dopo l'animale è immobile. Eccitato salta e cammina ma subito ricade nella sua sonnolenza. Dopo 15-20 m. l'avvelenamento dagli arti superiori si estende alle saltatrici. Quando l'insetto non può più muovere le prime due paie di zampe, eccitato, può ancora saltare, ma cade sbattendo al suolo.

Se si eccitano i tronchi nervosi od i muscoli con corrente indotta le zampe reagiscono.

Esperienza 8. — Ad una monachella si inietta con sottile ago una gocciolina di quassina 1 % nella parte superiore del collo in vicinanza della testa. Quasi istantaneamente il povero mantide resta immobile e le tibie uncinate pendono inerti. Eccitato reagisce muovendo le zampe ma la testolina ha perduto la sua espressione vivace e le zampe uncinate la capacità di afferrare. Lentamente la paralisi si estende agli arti medi ed inferiori ed allora il pregadio giace immobile come se fosse morto.

Esperienza 9. — Con grande attenzione si asporta ad una mantide un pezzetto dello strato chitinoso ventrale del torace in corrispondenza del punto medio di inserzione delle zampe, e sotto si inietta una traccia di quassina 1 %. Poco dopo le zampe pendono flaccide e il mantide si trascina colle tibie uncinate guardando colla testolina tutto attorno. Ben presto però anche le tibie uncinate vengono paralizzate dal veleno ed allora giace immobile muovendo la sola testa.

Se si eccitano con debole corrente indotta i muscoli o i nervi delle zampe, queste reagiscono estendendosi.

* * *

Dall'insieme delle esperienze fatte mi credo autorizzato venire alle seguenti conclusioni :

La quassina ha azione prima depressiva poi paralizzante sul sistema nervoso centrale degli artropodi.

La sua azione si inizia sui gangli del cingolo esofageo e determina ottundimento della sensibilità generale, si estende poi alla massa dei cordoni ganglionari ventrali e dà prima paresi, poi paralisi degli arti.

Considerazioni.

Dall'insieme delle mie ricerche mi sono formato il concetto che la quassina, se non può avere un avvenire come insetticida, può invece usarsi con successo nei laboratori scientifici per paralizzare gli artropodi e, sebbene la sede anatomica di azione sia diversa, può usarsi come usiamo il curaro nelle rane.

Nell'uso pratico purtroppo la quassina, pure essendo molto tossica, non risponde bene se non usata in ambienti limitati e per parassiti a noi molto vicini, come le mosche. Volendola adoperare su vaste superfici, come sarebbe il caso di grandi masse di acqua per la profilassi della malaria, non darebbe risultati soddisfacenti. Essa è tossica a dosi minime ma difficilmente è letale, ed i più degli insetti, larve, etc., restano per qualche tempo immobili, poi si rimettono completamente.

Migliore applicazione potrebbe trovare come preservativo di molti oggetti famigliari : mobili, abiti, pelliccie, libri, etc.

Il suo impiego non è molto costoso e dà risultati duraturi perchè non si altera col tempo.

Potrebbe, per esempio, usarsi nel bagno che si dà alle stoffe di lana prima di confezionare gli abiti. Il tarlo non le attaccherebbe più.

Se si mescolasse alla poltiglia della carta, il lepisma non distruggerebbe più i libri.

Le applicazioni pratiche di cui è suscettibile la quassina meriterebbero di essere prese in maggiore considerazione.

Per ora mi limito ad insistere nel suo impiego come paralizzante degli artropodi : larve, insetti si possono studiare sotto il miscroscopio con ogni comodità, si possono praticare gli interventi operativi più difficili con ogni sicurezza, etc.

Il valore di questo farmaco si apprezzerà meglio mano mano che se ne introdurrà l'uso nei laboratori e si vedrà di quali utili risultati è fecondo in quei casi nei quali attualmente la ricerca scientifica è impossibile e difficile.

Conclusioni.

Le ricerche sopra esposte si possono così riassumere :

1\. — La quassina è tossica per tutti gli artropodi, ed esplica prima azione deprimente poi paralizzante.

2\. — Ha leggera azione cumulativà, nè si fa ad essa abitudine.

3\. — E' assorbita rapidamente (5-15') ed è lentamente eliminata (non meno di 24 ore).

4\. — Assorbita si diffonde nell'organismo e si elimina come tale, o come un prodotto tossico per gli artropodi.

5\. — Esplica la sua azione depressiva, poi paralizzante, prima

sui gangli del cingolo esofageo, poi sulla catena ganglionare ventrale.

6. — La quassina è suscettibile di applicazioni famigliari pratiche, come : preservare libri, panni, mobili, ecc, dai parassiti, ma sopratutto può trovare utile applicazione nei laboratori come sostanza paralizzante degli artropodi.

BIBLIOGRAFIA.

1. Tocco, L. *Arch. Inter. de Pharm. et de Therp.* V. XXVIII.

2. Buffalini, *Trattato di Farmacologia*, Pag. 144. Vallardi, Milano.

3. Y. H. Fabre, *Ricordi Entomologici*, Sonzogno, Milano.

TRAVAIL DE LA STATION ZOOLOGIQUE DE NAPLES.

INFLUENCE DE LA COMPOSITION IONIQUE DE L'EAU DE MER SUR QUELQUES INVERTÉBRÉS

PAR

C HEYMANS.

L'influence des propriétés physiques, et principalement des propriétés chimiques de l'eau de mer, sur la vitalité et sur les fonctions physiologiques de certains invertébrés marins, a fait l'objet de recherches de plusieurs expérimentateurs. Ceux-ci se sont placés à des points de vue différents ; les uns, tels BOTTAZZI (1), QUINTON (2), L. FREDERICQ (3), ont fait varier la composition chimique du liquide dans lequel étaient plongés des invertébrés, afin d'examiner la perméabilité ou la non-perméabilité de leur paroi aux sels et aux substances étrangères. D'autres expérimentateurs ont examiné les relations existant entre la composition chimique du milieu externe,et certaines propriétés physiologiques. Parmi ces travaux, citons entre autres ceux de LOEB (4) sur les méduses Polyorchis et Gonionemus ; de MAYER (5) sur Cassiopea ; de HERBST (6) sur Obelia et sur les œufs et larves de plusieurs invertébrés ; de BETHE (7) sur Rhyzostoma et Carmarina ; de LOEB (8) et ses élèves sur l'œuf et l'embryon de Fundulus ; de HERLANT (9) sur les œufs d'oursins.

Pendant notre séjour à la station zoologique de Naples, nous avons institué une série d'expériences, afin d'examiner l'influence des modifications de la composition ionique de l'eau de mer sur quelques fonctions physiologiques et sur la vitalité d'une série d'invertébrés qui peuplent la baie de Naples. Les résultats, tout en n'étant que partiels, permettront d'établir jusqu'à quel point, et dans quelles conditions, les invertébrés étudiés sont dépendants du

milieu dans lequel ils vivent, et de spécifier en outre, quelle est l'action de tel ion sur telle fonction physiologique envisagée.

Technique.

Afin de pouvoir modifier aisément la composition de l'eau de mer, il nous fallait tout d'abord préparer une eau artificielle correspondant au point de vue physique et chimique à l'eau de la baie de Naples. Les propriétés physiques de l'eau de Naples, sa densité, son point de congélation, ont été établis, entre autres, par BOTAZZI (10) et DECKHUIZEN (11). La densité qui, comme l'indiquent BETHE et FREDERICQ, présente quelques fluctuations saisonnières, est, d'après nos propres vérifications, en moyenne de 1028.5, et correspond, dans les tables de KNUDSEN, à la densité d'une solution 0.6 moléculaire de NaCl. L'analyse chimique de l'eau de mer a été faite par VAN 'T HOFF, KOCHHAMMER, BOTTAZZI et BETHE. Nous nous sommes servi de la formule préconisée par VAN 'T HOFF ; en voici la composition : 100 cc. de NaCl ; 1.5 cc. de $CaCl^2$; 2.2 cc. de KCl ; 7.8 cc. de $MgCl^2$; 3.8 cc. de $MgSO_4$; ces différentes solutions 0,6 Mol. sont isotoniques avec l'eau du Golfe. Afin d'obtenir l'alcalinité adéquate, on ajoute 0,20 ctg. de $NaHCO^3$ par litre (1). De la sorte, on dispose d'une eau de mer artificielle dans laquelle, comme nos expériences l'indiquent, un invertébré marin vit comme dans l'eau de mer naturelle. Pour déterminer l'influence de la soustraction d'un des sels, nous avons préparé des solutions en laissant de côté le sel à examiner.

PARTIE EXPÉRIMENTALE.

Méduses.

Pelagia noctiluca.

L'influence des ions de l'eau de mer sur les pulsations de l'ombrelle de différentes méduses pulsatiles fut principalement étudiée par LOEB sur les méduses Polyorchis et Gonionemus, par MAYER sur Cassiopea, et par BETHE sur Rhyzostoma pulmo.

Nous avons étendu ces expériences à la Pelagia noctiluca, une méduse à la fois pulsatile et luminescente. Voyons tout d'abord l'influence des ions sur les mouvements pulsatils. Pour ces expériences,

(1) Nous désignerons dans la suite par V. H. la solution de VAN 'T HOFF.

nous avons procédé en suivant la technique indiquée par BETHE pour la Rhyzostoma pulmo. Les franges péri-œsophagiennes sont sectionnées sous l'ombrelle et celle-ci est fixée ensuite sur le fond d'un cristallisoir renfermant la solution de V. H. ; un mince fil est fixé au bord de l'ombrelle et à un levier qui transmet et inscrit les mouvements pulsatils ; un siphon permet de vider le cristallisoir et de remplacer le contenu par la solution dont on désire établir l'action.

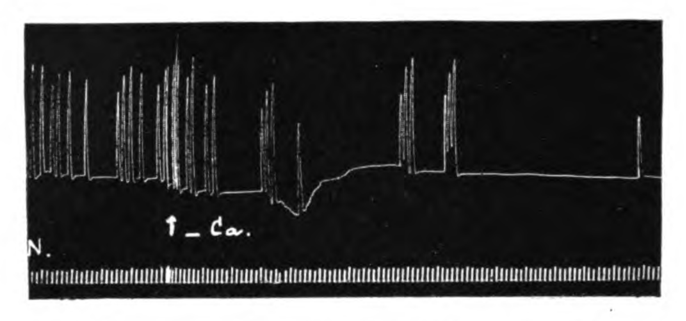
Voici le résumé des expériences.

1° ACTION DU CALCIUM.

Expérience 1. — Pelagia noctiluca (fig. 1, —Ca) préparée d'après la technique indiquée. Placée dans une solution de V. H., l'ombrelle présente 27 pulsations à la minute. La solution normale est remplacée par une solution de V. H. sans Ca : après deux minutes les pulsations sont lentes ; après 11 minutes, elles sont tombées à 8 pulsations à la minute, puis s'arrêtent. Le retour à la solution V. H. normale rétablit les pulsations, après 1 minute, à la fréquence de 35 à la minute, soit donc une légère accélération sur le rythme normal. Un autre exemplaire de Pelagia, resté immobile pendant 18 h. dans une solution sans calcium, reprend encore ses pulsations dans la solution V. H. normale après cinq minutes.

Expérience 2. — Pelagia noctiluca, préparée d'après la technique indiquée. Ci-dessous sous forme de tableau, l'action des doses croissantes de calcium.

SOLUTIONS.	PULSATIONS PAR MINUTE.
Eau de mer	33
100 cc. sol. V. H.	33
100 cc. sol. V. H. + 1,5 cc. $CaCl^2$ 0,6 M.	29
100 cc. sol. V. H. + 3 cc. » »	24
100 cc. sol. V. H. + 6,6 cc. » »	14
100 cc. sol. V. H. + 7,5 cc. » »	13
100 cc. sol. V. H. + 10,5 cc. » »	9
100 cc. sol. V. H. + 15 cc. » »	6 (fig. 1, 11Ca)
100 cc. sol. V. H. + 16,5 cc. » »	4
100 cc. sol. V. H. + 18 cc. » »	0



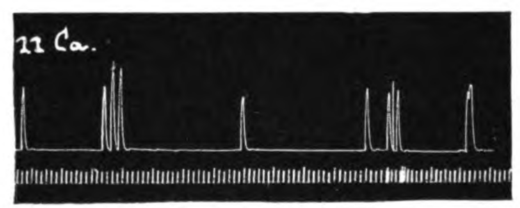


Fig. 1.

Fig. 1. — Pelagia noctiluca : ombrelle isolée,
N. = dans sol. V. H.
↑ — Ca = dans sol. V. H. sans calcium.
11 Ca = dans sol. V.H. renfermant 11 fois la quantité normale de calcium.

Le tableau et la figure démontrent que sous l'action de doses progressives de calcium, le tonus de l'ombrelle diminue, et que l'arrêt se produit en relâchement. Le calcium, qui est indispensable pour les contractions régulières, produit donc, lorsqu'il se trouve en excès dans l'eau de mer, un ralentissement progressif jusqu'à l'arrêt de toute pulsation. Remarquons que le retour à l'eau de mer rétablit les pulsations normales.

Bethe constate que le manque de Ca dans l'eau de mer produit la paralysie de Rhyzostoma pulmo, tandis que l'excès léger (2-3 fois) renforce les pulsations ; un excès plus notable les inhibe en contracture. Le calcium arrête le cœur de Limulus (Carlson) (12) et le cœur d'Aplysia (13) en diastole ; il produit, au contraire, une action contracturante et stimulante sur le cœur des vertébrés (Tigerstedt) (14). D'après nos essais, l'ombrelle de Pelagia se comporte donc vis-à-vis du calcium comme le cœur d'invertébrés.

2° Action du potassium.

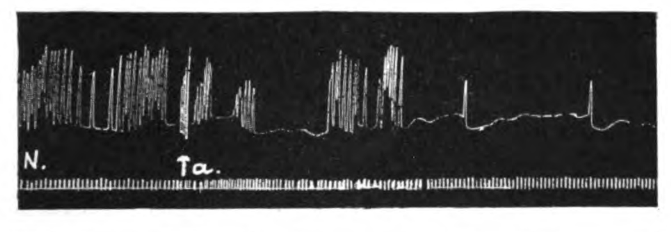
Expérience 1. — Pelagia noctiluca, ombrelle isolée ; les pulsations normales sont de 38 à la minute. Le remplacement de la solution V. H. normale par une solution sans potassium produit une diminution rapide des pulsations qui tombent à 28 à la minute, et bientôt sont très

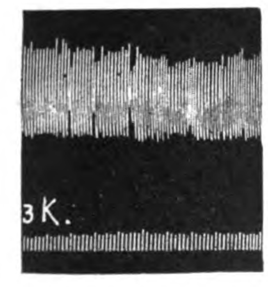
espacées (2-3 à la minute) avec arrêt en relâchement (figure 2, ⯅ a). Le retour à la sol. V. H. normale, rétablit les pulsations régulières.

Expérience 2.

Le tableau ci-dessous nous indique l'action de l'excès de potassium (KCl 4.5 %) sur l'ombrelle isolée de Pelagia.

Solutions.	Pulsations a la minute.
100 cc. sol. V. H.	38
100 cc. sol. V. H. + 2,2 cc. KCl. 0,6M.	82
100 cc. sol. V. H. + 4,4 cc. » » (fig. 2,3K)	95
100 cc. sol. V. H. + 6,6 cc. » »	85
100 cc. sol. V. H. + 8.8 cc. » »	79 (diminution d'amplitude et irrégularité)
100 cc. sol. V. H. + 11 cc. » »	80 (mouvements fibrillaires toniques)
100 cc. sol. V. H. + 13,2 cc. » »	26
100 cc. sol. V. H. + 15,4 cc. » » (fig. 2,8K)	26 — 0 (pulsations très irrégulières en contracture).





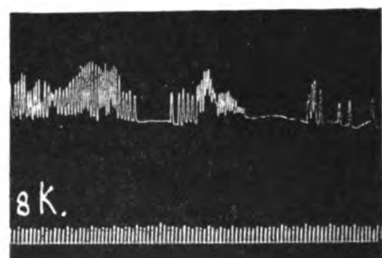


Fig. 2

Fig. 2. — Pelagia noctiluca : ombrelle isolée
N = dans sol. V. H.
⯅ *a* = dans sol. V. H. sans potassium (5 min. d'arrêt de l'inscription.
3 K. — 8 K. = dans sol. V. H. renfermant respectivement, 3 et 8 fois la quantité normale de potassium.

Les doses progressives de K produisent donc une accélération primaire considérable des pulsations de l'ombrelle de la Pelagia ; le maximum de fréquence est donné par une solution V. H. renfermant le triple de la dose de K ; l'augmentation progressive de K entraîne une légère diminution de la fréquence qui dépasse néanmoins encore notablement la fréquence normale. Lorsque la quantité de K atteint 8 fois la dose normale, les pulsations de l'ombrelle deviennent fibrillaires et présentent des arrêts en contracture. En résumé, le potassium est un stimulant énergique des mouvements pulsatifs et du tonus. D'après BETHE (7) le potassium déprimerait les pulsations de Rhyzostoma, mais stimulerait celles de Carmarina. Le potassium est un stimulant du cœur d'Aplysia (HEYMANS) (13), mais un paralysant du muscle cardiaque de Limulus (CARLSON). Ces citations et les résultats de nos expériences sur Pelagia montrent la variabilité d'action du potassium.

3° ACTION DU MAGNÉSIUM.

Expérience 1. — Pelagia noctiluca. Ombrelle isolée.

Placée dans la solution de V. H., elle présente 33 pulsations à la minute. Transportée dans une sol. de V. H. sans magnésium, les pulsations deviennent rapides, jusqu'à atteindre 84 à la minute (fig. 3, — Mg). Après 23 minutes les pulsations sont fibrillaires, et

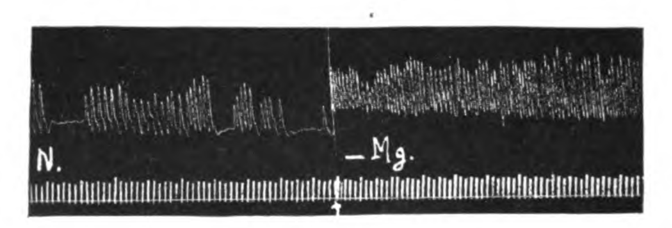


Fig. 3.

Fig. 3. — Pelagia noctiluca : ombrelle isolée
N = dans sol. V. H. normale.
— Mg = dans sol. V. H. sans magnésium.

localisées aux bords de l'ombrelle ; transportée à nouveau dans une solution V. H. normale, les pulsations reprennent régulièrement endéans la minute.

Expérience 2. — Pelagia noctiluca, ombrelle isolée.

L'addition de Mg. à la solution de V. H., produit un ralentissement progressif des mouvements pulsatils, jusqu'à l'arrêt complet en relâchement.

Ces observations permettent de conclure que le Mg. est un élément

inhibiteur des pulsations de la Pelagia, son absence accélère en effet les mouvements et son excès les inhibe ; ces expériences confirment les résultats de BETHE sur la Rhyzostoma.

4° ACTION DU SODIUM.

Le dernier ion important entrant dans la composition de l'eau de mer et cela dans des proportions très notables est le Na. Nous l'avons examiné à son tour.

Lorsque l'ombrelle de la Pelagia noctiluca est placée dans une solution de V. H. sans NaCl., on observe un arrêt en relâchement quasi instantané.

Placée dans une solution isotonique de NaCl (3.51 %), elle présente au contraire, une forte accélération primaire des pulsations, et après 7 minutes, les contractions sont localisées aux franges ; les bords de l'ombrelle étant recourbées sur eux-mêmes en contracture. Le Na est donc un élément stimulant et tonique des pulsations de l'ombrelle de Pelagia.

Ayant à notre disposition deux autres méduses à mouvements pulsatils caractéristiques, nous avons examiné également chez elles l'influence des différents ions.

Lizzia Köllikeria, petite méduse présentant des mouvements pulsatils rapides et continus.

1°) Dans solution de V. H. sans calcium, toutes pulsations s'arrêtent endéans les 3 minutes ; transportée dans solution de V. H. normale, les pulsations reprennent après 10 secondes.

2°) Dans solution de V. H. sans magnésium, les pulsations deviennent aussitôt très rapides et l'ombrelle s'arrête en contracture après 8 minutes.

Oceania conica, petite méduse à pulsations rapides intermittentes.

1°) Dans solution de V. H. sans calcium, arrêt de toute pulsation après 15 minutes ; remise dans l'eau normale, les pulsations reprennent après 4 minutes.

2°) Dans solution V. H. sans potassium, arrêt en relâchement après 21 minutes ; dans l'eau de mer, les pulsations reprennent après 6 minutes.

3°) Dans solution V. H. sans magnésium, l'arrêt se produit en contracture après 2 minutes.

4°) Dans solution V. H. sans sodium, arrêt immédiat en relâchement ; après 10 minutes, remise dans eau normale : les pulsations reprennent après 3 minutes.

L'ensemble de ces observations indique donc que les mouvements pulsatils de l'ombrelle de Lizzia et de Oceania, sont également sous la dépendance directe de la composition ionique du milieu externe

dans lequel ces méduses sont plongées. Le calcium et le magnésium sont des éléments inhibiteurs ; le sodium et le potassium, des stimulants.

* * *

Les expériences de LOEB (4) sur Gonionemus et Polyorchis, ainsi que celles de BETHE (7) sur Rhyzostoma, ont eu; entre autres, pour but de situer le point d'action des différents ions sur ces méduses. Les ions agissent-ils sur l'élément nerveux, ou sur l'élément musculaire contractile?

Pour résoudre cette question, ces auteurs ont séparé les franges qui renferment les éléments nerveux ganglionaires, de la partie centrale de l'ombrelle qui est surtout musculaire. Le centre de l'ombrelle ainsi isolé ne présente plus de mouvements pulsatils autonomes, mais LOEB observa que les pulsations réapparaissent lorsqu'on met le centre isolé de Polyorchis et Gonionemus dans une solution isotonique de NaCl. Il en conclut que Ca et K sont inhibiteurs de la contractibilité autonome du muscle de l'ombrelle, mais néanmoins indispensables pour la partie marginale nerveuse d'où partent les stimulations contractiles. BETHE fit les mêmes expériences avec Rhyzostoma ; il signale d'abord que la partie centrale de cette méduse n'est pas dépourvue d'éléments nerveux, mais que l'élément musculaire y prédomine ; en outre que le NaCl ne provoque point chez Rhyzostoma des contractions de la partie centrale isolée Ces résultats sont donc différents de ceux de LOEB. Examinons à notre tour comment se comporte la partie musculaire de l'ombrelle isolée de Pelagia noctiluca.

Expérience. — Pelagia noctiluca. Section des franges marginales de l'ombrelle. La partie centrale musculaire de l'ombrelle ne présente aucune pulsation ; placée pendant 2 heures dans une solution 0.6 M. de NaCl, elle reste immobile ; l'addition de citrate de soude provoque, après 5 minutes, quelques rares contractions musculaires superficielles et fibrillaires, mais point de contractions réelles.

Cette expérience, et d'autres semblables répétées dans les mêmes conditions, confirment les résultats négatifs de BETHE et indiquent que cette méthode ne permet point de déterminer ni de situer l'action neurogène ou myogène des ions chez la Pelagia. C'est pourquoi nous nous sommes adressé à une autre fonction nerveuse de cet invertébré.

Comme nous l'avons signalé au début, la Pelagia est une méduse qui présente le phénomène de la luminescence ; en effet, lorsqu'on heurte légèrement un point de sa surface, on observe une luminescence locale; mais si l'excitation est suffisamment énergique, la luminescence est générale, c'est-à-dire que toute l'ombrelle et les tentacules deviennent lumineux. Il existe donc un seuil de stimulation, au-delà duquel, par excitation et conduction nerveuse,

tout le dispositif de luminescence de l'animal se met en activité Nous avons examiné les relations entre la composition ionique du milieu externe, l'excitabilité et la conductibilité nerveuses et la luminescence générale. (1).

Lorsqu'on plonge la Pelagia dans la solution d'eau de mer artificielle sans calcium, toute pulsation de l'ombrelle s'arrête endéans les 3-5 minutes. Si on excite alors énergiquement un endroit quelconque de l'animal, il se produit une luminescence localisée à l'endroit touché, mais la luminescence général ne se produit plus. On peut en conclure que le défaut de Ca dans le milieu externe supprime l'excitabilité et la conductibilité nerveuses de la luminescence. En outre, lorsqu'on ajoute ensuite la dose normale de calcium au liquide, les pulsations et la luminescence générale réapparaissent au même moment. Des observations identiques furent faites lorsqu'on supprime le potassium du liquide externe : les pulsations s'arrêtent après deux minutes environ, et la réaction de la luminescence générale est inhibée au même moment. La suppression du magnésium de l'eau de mer produit chez la Pelagia une forte stimulation des pulsations de l'ombrelle ; de plus, si on observe un tel animal le soir à l'obscurité, on constate une luminescence générale autonome. La suppression du magnésium entraîne donc une excitation contractile et luminescente.

Ces différentes expériences indiquent que le calcium et le potassium sont indispensables dans le milieu externe, au maintien de l'excitabilité et conductibilité nerveuse de la luminescence générale et que le magnésium en est un inhibiteur; ces faits font présumer l'action nerveuse et non myogène de ces ions.

Cténophores.

Beroe ovata. — La Beroe ovata est un Cténophore lumineux. Ses propriétés luminescentes rappellent celles de la Pelagia : une excitation faible produit en effet une lumière localisée au point touché, tandis qu'une forte stimulation entraîne une luminescence qui s'étend tout le long des lamelles. Ce phénomène est également sous la dépendance de la composition ionique de l'eau de mer : le manque de calcium inhibe la luminescence générale, après quelques minutes de séjour dans une telle solution ; le défaut de potassium produit une réaction analogue, mais plus tardive. Si on plonge la Beroe dans une eau de mer sans magnésium, elle présente une luminescence générale autonome et continue, marquant ainsi une forte stimulation. Ces observations sont superposables à celles obtenues chez la Pelagia (HEYMANS et MOORE).

---

(1) Cette partie du travail a été faite en collaboration avec A. R. MOORE, *C. R. Soc. biol.* T. 89, p. 430. — *Journ. Gen. Physiol.*, vol. 3-273-1924.

Actinies.

Cerianthus membranaceus.

Expériences : 1° Dans une solution de V. H., le Cerianthus se comporte normalement. Ses tentacules sont étalés et se rétractent lorsque on touche l'animal ; il présente le phototropisme positif (M. M. MOORE) (15).

2° Dans une solution de V. H. sans calcium, après 4 minutes, les tentacules sont étalés, et ont perdu toute turgescence ; plusieurs deviennent opalescents ; les tentacules, flasques et étalés au fond du récipient, ne se rétractent plus lorsqu'on les touche. Signalons également que le phototropisme si caractéristique chez le Cerianthus normal fait défaut.

Après 1 heure de séjour dans cette solution sans calcium, le Cerianthus est remis dans l'eau de mer. Après 6 h. il n'est pas encore revenu à l'état normal, les tentacules sont encore flasques.

3° Dans la solution de V. H. sans potassium, après 3'10" les tentacules tombent en majeure partie flasques et allongés (paralysie) ; à l'excitation, les tentacules se déplacent très peu. Dès l'addition de la dose normale de K, les tentacules se redressent et se mettent en mouvement.

4° Dans la solution de V. H. sans magnésium, les tentacules se rétractent immédiatement, présentant de petites secousses contractiles ; après 15 minutes, un léger relâchement des tentacules se produit mais il faut ajouter la dose normale de $MgSO_4$ pour obtenir le relâchement complet.

5° Dans une solution isotonique de NaCl, les tentacules se rétractent aussitôt et s'entourent d'une couche blanchâtre de mucus ; après 3 minutes, le Cerianthus est remis dans l'eau normale : après 24 h. les tentacules sont encore en partie contracturés.

La composition chimique de l'eau de mer a donc une influence marquée sur les fonctions physiologiques du Cerianthus ; le manque de calcium ou de potassium supprime le tonus et les mouvements des tentacules ainsi que le phototropisme ; le magnésium est un inhibiteur, et le sodium un stimulant du tonus.

Echinodermes

Antedon rosacea.

Expérience A : dans la solution isotonique de NaCl, après 1 minute, présente des mouvements désordonnés des bras ; ceux-ci se ramassent ensuite sur la partie centrale, et s'immobilisent en contracture. Lorsqu'on veut retirer l'animal, on constate qu'il se désagrège.

Expérience B : dans la solution V. H. sans calcium, après 8 minutes, tout mouvement des bras disparait ; l'animal qui, normalement, réagit énergiquement lorsqu'on pince un des bras, reste inerte à toute excitation. Remis dans l'eau de mer normale, il présente les premiers mouvements après 15 minutes.

Expérience C : dans la solution V. H. sans potassium, après 14 minutes, tout mouvement spontané ou de réaction à l'excitation, a disparu ; remis dans l'eau de mer normale, les mouvements spontanés réapparaissent après 2 minutes.

Expérience D : dans la solution de V. H. sans magnésium, après 2 minutes, l'Antedon fait des mouvements rapides et continus ; après 5 minutes, les bras sont repliés ventralement en forte flexion ; après 10 minutes, on observe que la partie terminale des bras se détache et se désagrège.

Le calcium et le potassium sont donc indispensables en proportions normales dans l'eau de mer pour le maintien de la mobilité et de l'excitabilité de l'Antédon ; en l'absence de ces deux ions, l'animal est paralysé. L'ion de magnésium est un élément inhibiteur du tonus ; de plus, en son absence, l'animal se désagrège, comme il le fait dans une solution isotonique de NaCl ; le magnésium neutralise donc normalement cette action toxique du sodium.

Tuniciers.

Salpa maxima africana ; grand spécimen de Salpe isolée, présentant des mouvements de propulsion par contraction de la cavité tubulaire; transparent, ce qui permet d'observer les pulsations, à direction alternante, du coeur.

Expérience A. Une salpe, placée dans la solution V. H. sans calcium, ne présente plus de pulsations après 25 min.; le cœur se contracte encore régulièrement, mais il s'arrête après 24 heures de séjour dans le solution sans calcium.

Expérience B. Une salpe placée dans une solution de V. H. sans potassium ne présente plus de propulsions régulières après 15 minutes.

Le calcium et le potassium sont donc nécessaires dans le liquide externe pour entretenir les pulsations propulsives et les contractions cardiaques de la salpe.

Vers.

Hungia aurentiaca : vers plat. Au repos, il se trouve étalé au fond du récipient ; il effectue, de temps à autre, des mouvements natatoires par déplacements latéraux et longitudinaux des deux moitiés du corps situés le long de l'axe nerveux médian.

Expérience A : dans une solution V. H. sans calcium, l'Hungia

présente une période d'excitation passagère (45''), puis l'arrêt de tout mouvement ; il ne réagit à l'excitation que par quelques petits déplacements ; ses bords sont légèrement repliés sous lui (hypertonus des fibres radiaires).

Expérience B : dans la solution V. H. sans potassium, l'animal pendant 5 minutes environ nage continuellement, puis se tient immobile au fond du récipient ; après 35 minutes, il est incapable de nager mais fait quelques mouvements désordonnés de reptation lorsqu'on le touche. Si on ajoute la dose normale de potassium, les fonctions motrices normales réapparaissent après 2 minutes environ ; si on ajoute un excès de potassium, l'animal se replie complètement sur lui-même.

Expérience C : dans la solution de V. H. sans magnésium, l'animal pendant 3 minutes est très excité ; il nage continuellement le long des parois du récipient, puis s'arrête en état de contracture complète et ne présente que quelques mouvements fibrillaires.

Expérience D : dans la solution de V. H. sans sodium, arrêt rapide (2 m.) de tout mouvement ; l'animal est complètement relaché, il émet une grande quantité des mucus ; quand on le touche, il se désagrège.

Ces quatre expériences montrent que les ions K, Na, Ca, Mg, entrant dans la constitution de l'eau de mer, sont indispensables pour la conservation de la mobilité et de l'excitabilité du Hungia aurentiaca. Ces observations sont à rapprocher de celles faites par A. R. MOORE (1), concernant l'action des ions sur le Hungia décapité ; il a démontré, entre autres, que l'addition de KCl, en certaines proportions, au milieu externe, provoquait chez l'animal décapité des mouvements coordonnés de natation qui ne se produisent pas chez le Hungia privé de ses ganglions cérébraux.

Mollusques.

Le **Pleurobranchaea** est un mollusque opistobranche, à mouvement de reptation lent.

Expérience A : dans la solution V. H. sans calcium le Pleurobranchaea fait aussitôt des mouvements désordonnés, les bords du pied sont repliés sur eux-mêmes ; après 5 minutes, l'animal est ratatiné et hypersensible ; après 15 min., il se trouve entouré d'une épaisse couche de mucus.

Transporté dans l'eau de mer, il retourne à l'état normal après 5 minutes.

Expérience B : dans la solution de V. H. sans potassium le Pleurobranchaea fait au début des mouvements de reptation continus ;

---

(1) A. R. MOORE, *Jn. general Physiol.*, n° de septembre, 1923.

puis après 3 minutes, des mouvements oscillatoires latéraux rapides ; après 10 minutes, il ne fait plus de mouvements, mais son excitabilité est maintenue, il se contracte rapidement lorsqu'on le touche.

Expérience C : dans la solution V. H. sans magnésium le Pleurobranchaea fait des mouvements de reptation continus, mais le manque de magnésium ne paraît pas l'incommoder davantage.

Expérience D : dans la solution 0.6 mol. NaCl l'animal présente aussitôt de violentes contorsions spastiques et convulsives ; ces mouvements vont croissants pendant 10 minutes environ, puis l'animal semble intoxiqué : il est quasi immobile et ramassé sur lui-même.

Ces expériences démontrent que le mollusque Pleurobranche est également influencé par la compòsition chimique du milieu externe. La suppression des ions calcium ou potassium produit une excitation motrice primaire, suivie d'une paralysie motrice, en contracture pour le calcium, en relâchement pour le potassium. Le sodium est un stimulant énergique ; la suppression du magnésium est accompagnée d'une excitation passagère.

Crustacés.

Plusieurs expérimentateurs ont examiné déjà sur différents crustacés l'influence de la concentration moléculaire et de la composition chimique de l'eau de mer. Citons, entre autres, les expériences de LOEB (16) qui montra que la solution isotonique de glucose est aussi toxique pour le Gammarus que l'eau distillée ; que la solution isotonique de NaCl est plus toxique que l'eau distillée, et que, seule, la présence en rapport déterminé d'ions de Na, Ca, K et Mg. permet la survie de ce crustacé. L. FREDERICQ mit en évidence que le Carcinus moenas, plongé dans une solution d'eau rendue hypertonique par addition de nitrate de sodium, présentait après quelques heures une augmentation de la densité du sang par sortie de l'eau, et pénétration de petites quantités de nitrate. L. FREDERICQ (19) montra également que le ferrocyanure de sodium, ajouté au liquide externe, était décelable après 23 h. dans le sang du Carcinus moenas, et qu'ainsi il peut y avoir pénétration de substances chimiques.

Nous avons examiné le rôle de la composition chimique de l'eau de mer sur les fonctions vitales de deux crabes très répandus dans le Golfe de Naples ; le Carcinus maenas et le Portunus depurator. Voici les résultats.

Carcinus moenas. — *Expérience* A :

10,45 h.; dans eau distillée — s'agite pendant longtemps.
16,00 h. sur le dos ; fait encore des mouvements respiratoires.
16,20 h. plus aucun mouvement — remis dans eau de mer, se rétablit.

Le Carcinus supporte donc un séjour de 5 h. 35′ dans l'eau distillée.

Expérience B :

14,30 h. dans solution isotonique de NaCl (3.51 %).
15,20 h. sur le dos — fait mouvements respiratoires.
16,10 h. plus aucun mouvement — remis dans l'eau de mer, se déplace à 16,35 h

Le Carcinus supporte donc un séjour de 1 h. 50′ dans sol. isotonique de NaCl.

Expérience C :

15,25 h. dans solution isotonique de saccharose.
18,55 h. sur le dos, sans aucun mouvement ; remis dans eau de mer, se rétablit à 19,15 h.

Le Carcinus supporte une solution isotonique de saccharose pendant 3,25 h.

Expérience D :

10,15 h. dans solution V. H. sans calcium.
17.00 h. sur le dos, quelques rares mouvements.

Le Carcinus supporte donc un séjour de 6,45 h. dans une eau de mer sans calcium.

Expérience E :

10,45 h. (1-VI) sol. V. H. sans potassium.
9,00 h. (2-VI) mort.

Expérience F :

10,30 h. (30-5-23) dans sol. V. H. sans magnésium.
16,00 h. rien d'anormal.
19.30 h. couché sur le dos, fait mouvements.
9 h. (31-5). Mort.

Le Carcinus a donc supporté le séjour dans une eau de mer sans magnésium pendant plus de 9 heures.

Portunus depurator (petits exemplaires).

Expérience A :

9,30 h. dans solution isotonique NaCl.
9,55 h. sur le dos, aucun mouvement resp. ni autre.

Le Portunus peut supporter 25 m. de séjour dans la solution isotonique de NaCl.

Expérience B :

11 h. dans sol. V. H. sans potassium, ni magnésium.
11,55 h. sur le dos, immobile.

Le Portunus ne peut donc vivre dans un milieu isotonique sans potassium ni magnésium, néanmoins la présence de calcium neutralise partiellement la toxicité du sodium : la survie est plus prolongée que dans une solution isotonique de NaCl.

Expérience C :

10,30 h. (30-V) dans sol. V. H. sans magnésium.
19,30 h. sur le dos, quelques mouvements.
9 h. (31-V) Mort.

Le Portunus ne survit donc pas en absence de magnésium, mais la présence de calcium et de potassium prolonge notablement la survie.

Les résultats expérimentaux obtenus chez ces deux crabes peuvent se résumer comme suit ; *a*) la solution isotonique de NaCl est incompatible avec la vie du crabe, cette solution est plus toxique que l'eau distillée; *b*) la solution isotonique de saccharose est moins toxique que la solution isotonique de NaCl., mais plus plus toxique que l'eau distillée ; *c*) la présence de calcium et de potassium dans la solution isotonique de NaCl, et cela dans les proportions renfermées dans l'eau de mer, permet une longue survie du crabe, mais seule la présence des sels normaux de l'eau de mer, c'est-à-dire de Ca, K et Mg., permet la vie normale. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus par LOEB chez Gammarus, mais avec cette différence que pour le Carcinus, la solution isotonique de saccharose est notablement plus toxique que l'eau distillée.

Le crabe, malgré sa carapace, n'est donc nullement à l'abri des variations chimiques du milieu externe.

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES.

L'ensemble des expériences étend les observations faites par d'autres auteurs et démontre que les invertébrés examinés sont très sensibles à toutes les variations de la composition chimique de l'eau de mer. La question se pose : par quelle voie, par quel mécanisme, le milieu marin peut-il influencer de la sorte les fonctions phys ologiques de l'invertébré qui s'y trouve plongé?

Les travaux de L. FREDERICQ (17), BOTTAZZI (18), QUINTON (2) et d'autres, ont mis en évidence l'identité physico-chimique du milieu interne (sang, hémolymphe) et du liquide extérieur. QUINTON admet que les invertébrés marins inférieurs (spongiaires, hydrozoaires, scyphozoaires) sont anatomiquement ouverts au milieu marin, qui se confond avec le milieu interne, tandis que l'invertébré plus élevé est anatomiquement fermé, mais est ouvert au milieu externe par diffusion. La paroi de l'invertébré, d'après QUINTON, est perméable non seulement à l'eau, mais également aux sels. L. FREDERICQ émet une opinion différente ; d'après cet auteur, la paroi externe des invertébrés est semi-perméable, ne laisserait passer que l'eau et non les sels ; l'échange pourrait néanmoins se faire au niveau des canaux gastro-vasculaires (méduses) ou du tube digestif (Carcinus).

On sait qu'anatomiquement, la cavité gastro-vasculaire de la méduse est en communication avec l'extérieur par l'intermédiaire du canal oesophagien, limité par les tentacules. Posons une ligature autour de l'oesophage, et de la sorte l'ombrelle de la méduse sera anatomiquement isolée du milieu extérieur.

Nous avons examiné sur des Rhyzostoma ainsi préparées l'influence de la suppression des sels de l'eau de mer, et constaté que l'ombrelle réagit aussi rapidement, et de la même manière, que celle d'un sujet à oesophage non ligaturé ; il faut donc en conclure que l'influence chimique de l'eau de mer se produit par l'intermédiaire de la périphérie de cet invertébré.

La paroi externe cellulaire pourrait, ou bien être normalement perméable aux sels, ou bien encore être normalement semi-perméable, mais devenir partiellement perméable, suite à des modifications que subirait la paroi, sous l'action de certains ions non compensés ; J. LOEB a pu démontrer ce fait, entre autres pour la membrame de l'œuf de Fundulus. Les expériences intéressantes de HERLANT concernant l'action des sels de l'eau de mer sur les modifications de la perméabilité de l'œuf d'oursins, montrent également que la perméabilité de la paroi cellulaire peut être modifiée sous l'influence des variations ioniques du milieu externe. Les nombreuses recherches de J. LOEB (19), OSTERHOUT (20) et leurs élèves, mettent en évidence le rôle que jouent les différents ions du milieu externe, pour influencer la perméabilité des cellules animales et végétales, et entraîner de la sorte des modifications intra-cellulaires. Les faits observés par ces auteurs, pour une cellule ou des groupes de cellules, peuvent certes s'étendre à l'invertébré en totalité qui se trouve plongé dans l'eau de mer ; toute variation de la composition ionique de ce milieu, entraînerait des modifications directes ou indirectes du milieu interne, et conséquemment des modifications cellulaires et fonctionnelles. L'eau de mer est donc un milieu physiologiquement équilibré pour les invertébrés marins, et cela, au même titre, que la solution de RINGER pour les organes isolés des vertébrés.

RÉSUMÉ.

1° Les ions calcium, potassium, sodium et magnésium de l'eau de mer sont indispensables aux pulsations de l'ombrelle ainsi qu'à l'excitation et la conductibilité nerveuse de la luminescence générale de la Pelagia noctiluca.

L'excès de calcium ou de magnésium produit le ralentissement ou l'arrêt des pulsations ; l'excès de potassium et de sodium, une accélération. Ces observations s'étendent aux méduses Lizzia Köllikeria et Oceania conica.

Le manque de Ca et de K supprime l'excitabilité et la conduc-

tibilité nerveuse de la luminescence de la Pelagia, le manque de Mg au contraire les stimule.

2° Les phénomènes lumineux de Beroe ovata se comportent vis-à-vis des cations de l'eau de mer, comme ceux de Pelagia.

3° La turgescence, la mobilité et le phototropisme du Cerianthus membranaceus se trouvent sous la dépendance du milieu chimique externe. Le manque de calcium ou de potassium supprime le tonus et les mouvements des tentacules ; le magnésium est un inhibiteur et le sodium un stimulant du tonus.

4° Le calcium et le potassium sont nécessaires dans le milieu marin, pour entretenir les pulsations propulsives et les contractions cardiaques de la Salpe.

5° L'Antedon rosacea se désagrège dans une solution isotonique de NaCl et dans une eau de mer sans magnésium ; le calcium et le potassium sont en outre nécessaires au maintien de sa mobilité et de son excitabilité.

6° Chez le Pleurobranchea, la suppression du calcium et du potassium de l'eau de mer produit une excitation motrice primaire, suivie de paralysie, en contracture pour le calcium, en relâchement pour le potassium.

7° Pour le Carcinus maenas, et le Portunus depurator, la solution isotonique de NaCl est incompatible avec la vie ; cette solution est plus toxique que l'eau distillée (comme pour Gammarus d'après LOEB).

La solution isotonique de saccharose est moins toxique que la solution isotonique de NaCl, mais plus toxique que l'eau distillée. La présence de Na, Ca, K et Mg, permet seule la survie de ces crabes.

8° L'ombrelle, isolée et anatomiquement fermée de Rhyzostoma pulmo, réagit vis-à-vis des différents sels de l'eau de mer, comme une ombrelle normale ; l'action des ions dans ce cas s'exerce par la périphérie.

———

BIBLIOGRAPHIE.

1. BOTTAZI. *Arch. ital. Biol.*, XXVIII, 1897.

2. QUINTON. *Le milieu marin organique*, Paris, 1908.

3. L. FREDERICQ. *Arch. de Biol.*, XX, 709, 1904 ; *Arch. intern. de Physiol.*, XIX, 309, 1922.

4. J. LOEB. *The dynamics of living matter.* — The Columbia University Press, 1906. — *Amer. Journ. of Physiol.*, 3 - 383 - 1900. *Journ. of biol. Chem.*, 1 - 417 - 1906.

5. A. G. MAYER *Public. of the Carnegie institution of Washington*, n° 47, 1906.

6. HERBST. *Arch. f. Entwich. des Organ.*, 5 - 647 - 1897 ; 7 - 486 - 1898 ; 11 - 617 - 1901 ; 17 - 306 - 1904.

7. A. BETHE. *Pflüger's Arch.*, 124 - 541 - 1902 ; 127 - 219 - 1909.

8. J. LOEB. *Amer. Journ. of Physiol.*, 3 - 327 - 1900 ; *Journ. of biol. Chem.*, 21 - 423 - 1813. — *Journ. of biol. Chem.* 24 - 330 - 353 - 363 - 1916.

Artifi ial parthenogenesis and fertilization. — The University of Chicago Press.

9. M. HERLANT. *C. R. Soc. Biol.*, 81 — 746 - 151 - 384 - 1918. *Arch. de Biol.*, 30 - 517 - 1820.

10. BOTTAZZI. *Arch. de Fisiol.*, 3 j 420 - 1906.

11. DEKHUYZEN. *Arch. néerl. Sc. ex. et natur.*, 2 - 120 - 1905.

12. CARNOY, A. J. *Am. Journ. Physiol*, 1906 ; *Ergebn. d. Physiol.*, 8 - 371.

13. C. HEYMANS. *Arch. intern. de Pharmacodynamic*, 28 - 337 - 1923.

14. R. TIGERSTEDT. *Ergebn. der Phys.*, 12 - 262 - 1912.

15. MARY-MITCHELL MOORE. *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.*, 21 - 27 - 1923.

16. J. LOEB. *Science*, 34 - 653 - 1911 ; *Pflüg. Arch.*, 97 - 324 - 1903.

17. L. FREDERICQ. *Bull. Acad. R. Belg.*, 428 - 1901. ; *Arch. intern. Phys.*, 11 - 24 - 1911 ; *Arch. de Biol.*, 20 - 709 - 1904.

18. BOTTAZZI. *Arch. ital. Biol.*, 28 - 1897.

19. J. LOEB. *Journ. of gen. Physiol.*, 5 - 231 - 1922 ; *Journ. of biol. Chem.*, 28 - 171 - 1916 ; *Journ. of biol. Chem.*, 23 - 423 - 1913.

20. W. J. V. OSTERHOUT. *Science*, 34 - 187 1911 ; *Science*, 41 - 255 - 1915 ; *Science*, 44 - 395 - 1916.

LABORATOIRE DE PATHOLOGIE GÉNÉRALE DE L'UNIVERSITÉ DE GAND.

RECHERCHES SUR LES EXCITANTS PRIMAIRES DE LA RESPIRATION.

Remarques au sujet de l'Apnée et de la respiration réflexe (1)

PAR

E. DE SOMER.

Il est d'observation banale qu'une foule d'excitations de nature très variable peuvent troubler le rythme et la régularité de la respiration ou même engendrer un mouvement respiratoire déterminé.

Nous avons constaté au cours des expériences, que la respiration subit l'influence d'excitations diverses ; elles peuvent être d'ordre :

1°) physique : exemple : la pression et le mouvement de l'air sus-trachéal ou alvéolo-trachéal (2) ;

2°) d'ordre chimique : exemple : l'acide carbonique (action sus- et sous-trachéale (3);

3°) d'ordre biologique : exemple : la déglutition (4).

Nous avons divisé les excitations de la respiration en deux classes : les excitations *primaires* qui ont leur siège dans le poumon et qui doivent être opposées aux excitations *secondaires*.

L'importance de l'étude de ces excitations ressort des constatations suivantes :

1°) la respiration artificielle ne détermine pas l'apnée (voir aussi plus loin), mais bien des mouvements respiratoires actifs, isochrones au rythme artificiel, et visibles entre autres dans le laryngogramme ;

2°) lorsqu'on sectionne, chez un animal respirant artificiellement, toutes les parties molles du cou hormis les carotides et les jugulaires, tout mouvement respiratoire cesse dans le larynx ; si, au contraire, l'on conserve les vagues, les mouvements laryngiens continuent (5).

---

(1) Extrait d'un mémoire couronné par l'Académie de médecine de Paris (concours ALVARENGA, 1923).

(2) *Journal de Physiologie et de Pathologie Générale*, 1923.

(3) *Journal de Physiologie et de Pathologie Générale*, 1923.

(4) *Journal de Physiologie et de Pathologie Générale*, 1923.

(5) Ned. G. CONG, Maestricht, 1923, *Vl. G. Tijds*, 1923.

Ces observations nous ont conduit à considérer la respiration comme un acte réflexe, dont les excitations primaires partent du poumon et arrivent au bulbe par le vague sympathique.

Cette conception réflexe (1) de la respiration, qui paraît démontrée par l'expérience mentionnée deviendrait encore plus vraisemblable s'il était possible de produire à volonté, une *respiration — réflexe* — par des excitations artificielles expérimentales. C'est ce que nous avons pu réaliser au cours des recherches sur les excitations primaires, à l'occasion des expériences rapportées dans ce travail.

La technique employée est la suivante :

L'animal — chien — est trachéotomisé : une canule double pour courant pulmonaire et courant laryngien (2) est introduite dans l'ouverture trachéale. La pression latérale des deux courants est inscrite.

Nous attachons une grande importance aux mouvements des muscles laryngiens, parce que le laryngogramme nous fait apparaître une grande diversité dans l'acte respiratoire ; aussi, bien mieux que les pneumogrammes, il peut servir à l'analyse des particularités des mouvements respiratoires.

La pression sanguine est inscrite au moyen d'un manomètre de Gad.

Après avoir adapté un appareil respirateur à la canule trachéale, le thorax est largement ouvert (diamètre de l'ouverture : 10 cm. environ) et immobilisé par un écarteur.

Les mouvements abdominaux sont inscrits par transmission directe à fil.

Parfois nous introduisons dans l'ouverture du thorax immobilisé un cylindre en verre, qu'on peut faire communiquer avec un tambour de Marey.

En scellant les joints à la paraffine, il est possible de fermer la cavité thoracique — agrandie — et d'inscrire ses variations de pression.

L'appareil à respiration artificielle produit un courant soufflant et aspirant : le tube de raccordement à la trachée porte deux ouvertures latérales.

En faisant varier le diamètre d'une première ouverture latérale, nous pouvons augmenter ou diminuer chaque dilatation pulmonaire inspiratoire et chaque collapsus expiratoire.

D'autre part en adaptant à la seconde ouverture latérale une

(1) Nos études mettent en cause la question de l'automatisme respiratoire. Notre intention est de réunir un ensemble de faits, de les interpreter à posteriori, sans idée préconçue ; nous réservons, pour plus tard, la discussion au sujet de l'automatisme et la confrontation de faits nouveaux avec les idées admises.

(2) *Vl. Gen. Tijds*, 1923.

valvule, nous pouvons exagérer soit la dilatation, soit le collapsus pulmonaire.

Observations.

Les belles expériences laissent apparaître avec netteté les faits suivants :

1er Cas. L'ouverture latérale est largement ouverte. La respiration artificielle cesse. La variation du volume pulmonaire devient minimale ; le volume moyen (milieu entre le volume de dilatation et le volume du collapsus) est celui du collapsus à peu près complet. (Fig. 1).

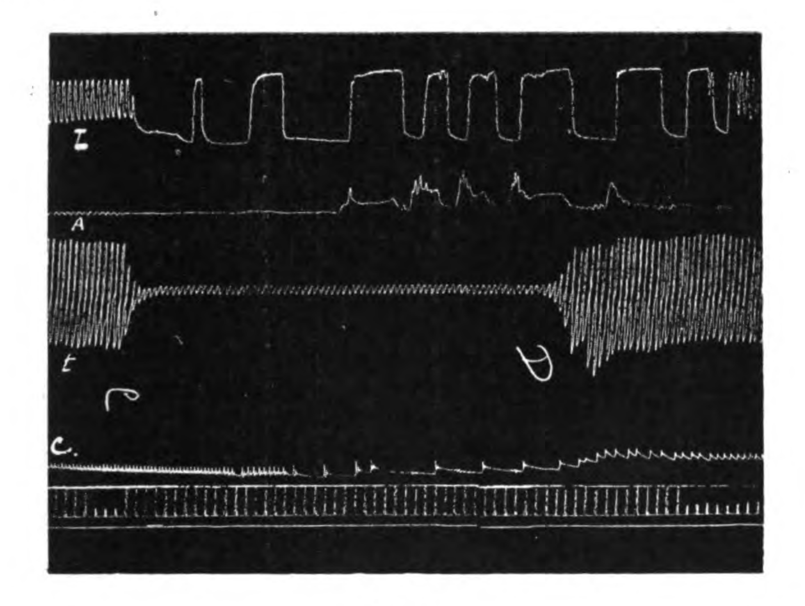


Fig. 1.

EXPLICATION DE LA FIGURE.

Inscription horizontale.

L : laryngogramme.

A : pneumogramme abdominal ; inscription directe par fil, inspiration en descendant.

t : pression trachéale.

C : courbe sanguine (manomètre de Gad).

En C large ouverture de la voie latérale ; en D, diminution de la voie latérale

Le *pneumogramme abdominal* montre des respirations amples et lentes avec profonde expiration (et effort expiratoire).

La profondeur, l'intensité de cette respiration s'accroît avec la durée de collapsus. Il s'écoule un laps de temps avant que cette forme

de respiration apparaît. Il n'existe pas de réaction aux mouvements pulmonaires artificiels.

Larynx : le laryngogramme montre des mouvements laryngiens coordonnés avec les mouvements de l'abdomen. Ces mouvements sont larges : grande ouverture inspiratoire et fermeture expiratiore maximale.

A remarquer que : 1°) l'amplitude du laryngogramme a déjà son maximum avant celle du pneumogramme abdominal ;

2°) le mouvement expiratoire se trouve à la même hauteur que celui du laryngogramme appartenant au poumon dilaté (voir second cas), mais son niveau inspiratoire est fortement abaissé ;

3°) cet abaissement s'installe dès le commencement du collapsus pulmonaire ; assez rapidement après, se produit une contraction laryngée à sommet en pointe, caractéristique ainsi que nous le verrons du collapsus pulmonaire. Un mouvement correspondant est à peine visible dans les muscles abdominaux.

Cœur : il ralentit progressivement et peut cesser de battre. La pression sanguine peut monter en même temps que le cœur ralentit.

* * *

2e CAS. L'ouverture latérale est rétrécie, *a)* soit brusquement, *b)* soit progressivement. Dans ce cas la p ression trachéale subit des variations étendues. Le volume pulmonaire varie dans une plus large mesure ; son volume maximal de dilatation est augmenté ; son volume moyen grandit et tend vers celui d'un poumon *dilaté*.

Que ce changement s'opère lentement ou brusquement, on observe dans le *pneumogramme abdominal* la disparition progressive de la respiration que nous venons de décrire, et l'apparition progressive d'autres phénomènes qui appartiennent à un nouveau mécanisme respiratoire.

Cette nouvelle respiration de l'animal se caractérise par le fait suivant : sa fréquence se met d'accord — s'adapte — au mouvement du poumon et à la variation de la pression trachéale. En d'autres mots les mouvements respiratoires — actifs — de l'animal sont commandés par la respiration artificielle. Ils prennent naissance sous l'influence des mouvements pulmonaires artificiellement provoqués. Ils disparaissent, ainsi que nous l'avons vu (premier cas) lorsqu'on supprime ou diminue l'étendue de ces mouvements.

La paroi abdominale (aussi quand le diaphragme est excisé), montre des mouvements respiratoires — actifs — (rappelons que le thorax est largement ouvert) — coordonnés avec les mouvements laryngiens.

Le mouvement expiratoire (c.-à-d. la contraction de la paroi), marquée par une élévation du pneumogramme, se produit dès le début de

l'aspiration trachéale ; le mouvement inspiratoire (c.-à-d. le relachement musculaire) correspond à l'insufflation trachéale.

Larynx : le laryngogramme laisse apercevoir plus nettement la marche des évènements. Le premier type respiratoire décrit plus haut avant de disparaître, s'accélère. La nouvelle respiration s'installe progressivement, et commence sur le temps inspiratoire de la première.

Assez souvent il se produit au début un mouvement de déglutition.

Bientôt le synchronisme est complet ; les respirations du premier type ont complètement disparu ; (à ce moment le cœur a de nouveau son rythme accéléré antérieur). L'amplitude du laryngogramme diminue en se raccourcissant du côté inspiratoire.

Cœur : le cœur reprend progressivement son rythme fréquent. Une grande dilatation passagère pulmonaire le fait accélérer de façon transitoire. Les courbes du 2e degré (variations de fréquence) sont nettes, pendant la période de disparition de la 1re respiration. Elles sont synchrones avec celle-ci.

Il se montre clairement que :

1°) Les courbes ne dépendent pas uniquement de l'influs inspiratoire comme tel (conception de l'automation du centre du X), puisque en collapsus complet elles sont absentes, bien qu'alors l'influs inspiratoire soit maximal ;

2°) elles se produisent de façon collatérale à cet influs inspiratoire (accélération par inhibition du vague) ;

3°) elles dépendent de certaines conditions du volume pulmonaire et, vraisemblablement, de l'intensité du tonus du X. Une très grande dilatation moyenne avec un tonus du X faible, donne un cœur fréquent sans courbes ; un collapsus complet se compliquant d'asphyxie donne un cœur, lent sans courbes.

Les accélérations nettes et bruques se produisent quand pendant une période de collapsus — avec cœur très lent — on fait accompagner l'inspiration active (R I) d'une grande dilatation pulmonaire (artificielle). Dans ce cas l'accélération est brusque, instantanée, et ne peut provenir d'une relation sanguine entre le poumon et le centre du X. Il faut admettre une relation nerveuse centripète entre le poumon et ce centre. Cette relation nerveuse a comme excitants, le collapsus pulmonaire ou certaines modifications qui accompagnent ce collapsus ; — comme inhibition l'inverse.

Trachée : La courbe trachéale présente certains détails sur lesquels il y a lieu d'insister.

1°) Quand après un collapsus pulmonaire on réduit rapidement le diamètre de l'ouverture latérale, la pression moyenne de la trachée subit une chute, et revient ultérieurement à son niveau antérieur.

On remarque de même la diminution de la pression trachéale moyenne, quand on réduit lentement et progressivement l'ouverture latérale. Ceci doit être expliqué par un rôle valvulaire joué par le poumon ; la chute de la pression trachéale moyenne indique que, lors de la poussée, la pression trachéale augmente faiblement, et au contraire diminue beaucoup pendant l'aspiration (cela malgré l'élasticité pulmonaire qui doit faciliter le collapsus) ; c'est donc que l'air entre plus facilement dans le poumon qu'il n'en sort ; en d'autres mots, il se produit un élargissement inspiratoire des voies respiratoires, et un rétrécissement expiratoire ; ces variations sont surtout marquées aussitôt après le collapsus ;

2°) aussitôt après le collapsus, lorsque les respirations de la première forme existent, on observe que la pression trachéale moyenne s'élève (en même temps que l'amplitude diminue), pendant l'inspiration (naturelle) (R I), que vice-versa, pendant l'expiration, elle s'abaisse (avec augmentation de l'amplitude) : ceci indique une ouverture des voies respiratoires inspiratoires et un rétrécissement expiratoire ;

3°) après le collapsus l'amplitude de la courbe trachéale diminue dans son ensemble, en même temps que la courbe monte : ouverture moyenne des voies respiratoires.

* * *

3e Cas. En adaptant une valvule à la seconde voie latérale, on peut permettre l'entrée de l'air pendant l'aspiration et empêcher la sortie de l'air pendant l'insufflation ; de la sorte on provoque une dilatation exagérée du poumon : l'*hyperdilatation*, par laquelle certains caractères nouveaux apparaissent.

Laryngogramme : diminution d'amplitude surtout du côté inspiratoire ; mais aussi du côté expiratoire.

La forme de la courbe est modifiée : ses lignes ascendantes et descendantes sont obliques ; le plateau expiratoire présente des ondulations.

Cœur : La fréquence du cœur est intéressante aussitôt après cette intervention. Pendant une courte phase, le cœur peut présenter un ralentissement I, et une accélération E.

Dans les conditions favorables, on peut faire alterner, à diverses reprises, le collapsus pulmonaire et la première forme de respiration avec la dilatation et la seconde forme de respiration.

* * *

L'interprétation de ces expériences montre les conclusions suivantes :

1° 1er Fait. Lorsqu'un animal est soumis à l'influence de la

respiration artificielle et que l'abdomen (et le thorax) se dilate lors de l'insufflation (I) et se ferme lors de l'aspiration (E) (seconde forme de respiration dans nos expériences), *il n'est pas en apnée* ; il respire activement, synchroniquement aux mouvements artificiellement provoqués.

Dans les expériences mentionnées, cela est prouvé par :

1°) le laryngogramme, et

2°) par le pneumogramme abdominal : les mouvements abdominaux existent alors que le thorax présente une ouverture d'un diamètre de 8-10 cm.;

3°) Dans d'autres expériences dans lesquelles on n'a pas incisé le thorax, et lorsque la voie latérale de l'appareil est largement ouverte, la pression pleurale peut devenir négative sous l'influence de l'inspiration active et positive lors de l'expiration, malgré l'insufflation (I) et l'aspiration (E).

La respiration du second type diffère complètement de celle de l'animal non soumis à la respiration artificielle ; elle apparaît ou disparaît suivant qu'on applique ou supprime l'intervention artificielle ; elle est due à l'influence des excitations naissant dans le poumon et transmise au centre par les vago-pneumogastriques. *Après section des deux vagues, la respiration de la seconde forme ne peut pas être produite.*

L'insufflation est l'excitant de l'inspiration, l'aspiration est l'excitant de l'expiration.

Cette respiration est donc *réflexe* ; cette respiration réflexe peut ainsi que nous l'avons constaté, exister seule, en dehors de la première forme respiratoire.

Remarquons qu'elle a les mêmes caractères que la respiration normale, en ce qui concerne le laryngogramme, les excursions abdominales peu larges et sans effort expiratoire, et la fréquence.

La première forme (R I) présente en effet des caractères anormaux : le laryngogramme, la lenteur, et la violence et le peu de coordination des mouvements. Elle apparaît d'ailleurs, au cours des expériences citées, dans les conditions anormales de collapsus pulmonaire.

2e Fait. Nous sommes ainsi amenés à distinger *deux* espèces de respirations :

1°) Celle qui se produit quand le poumon est en collapsus — avec thorax largement ouvert (R I) ;

2°) Celle qui s'accorde avec le rythme artificiel, (RII) ou la respiration réflexe.

Résumons les *caractères* de ces deux espèces de respirations : (1)

I	II
Le poumon est en collapsus.	En un certain degré de dilatation ou hyperdilaté.
La respiration est lente.	Fréquence du rythme artificiel, se rapprochant de la fréquence normale.
Laryngogramme : grande amplitude.	Amplitude moindre (raccourcie du côté inspiratoire).
Absence de la respiration II.	Absence de la respiration I.
Cœur lent.	Accéléré.

Rapport de ces deux respirations. — Quand on augmente lentement et progressivement l'ouverture latérale, les variations de pression trachéale deviennent progressivement moindres.

La respiration (II) disparaît progressivement ; alors qu'au début elle était parfaitement synchromique avec le rythme artificiel ; — chaque variation de pression trachéale, amenant sa réponse respiratoire, active —, dans la suite, la réaction ne se produit qu'après 2, 3 ou 4 excitations périphériques ; le laryngogramme devient plus large en s'allongeant du côté inspiratoire, l'abdomen montre des mouvements expiratoires plus violents.

A un moment donné, bien visible, la respiration de l'animal s'arrête : le larynx est en inspiration ; souvent une expiration avec fermeture laryngée courte, à peine visible au niveau de l'abdomen montre la transition ; puis apparaissent les respirations du premier type.

Inversément, en diminuant l'ouverture latérale, on accélère la respiration (I) de l'animal ; à un moment on voit apparaître lors du temps inspiratoire de la première forme respiratoire quelques mouvements de la 2e forme : ce phénomène s'accentue et bientôt chaque provocation périphérique a une réponse respiratoire active ; toute trace de la première respiration disparaît, il n'existe plus que le second type.

Ainsi donc la respiration I (du collapsus pulmonaire) disparaît plus ou moins complètement au fur et à mesure que la respiration réflexe devient prépondérante.

Variations individuelles. — Les animaux soumis aux expériences. présentent au point de vue de leur respiration une très grande varia-

(1) Signalons, en rapport avec ceci, les phases respiratoires qu'on peut observer lors de la mort (*V. G. T.*, 1023). Deux types respiratoires à caractères déterminés et différents sont séparés par un phase d'arrêt.

tion individuelle. Malgré que la technique et les procédés soient identiques, les réactions ne sont pas toujours semblables. Notre travail a consisté à interpréter les différentes courbes, à les comparer et à en extraire quelques-unes qui sont considérées comme type, à y relier les autres qui s'écartent du type en essayant de chercher le motif de la réaction individuelle.

Tous les animaux ne permettent pas d'observer avec cette netteté la séparation entre les deux types respiratoires que nous venons de décrire ; nous verrons d'ailleurs que la réaction des animaux au collapsus n'est pas toujours la même. Il ne se produit pas toujours un état respiratoire du second ordre net et pur. Les choses s'arrêtent à la coëxistence durable des deux types.

Dans ce cas l'on peut observer, dans la courbe du larynx, que pendant l'inspiration, et aussitôt après l'expiration de la respiration I, l'effet des mouvements artificiels du poumon est diminué ou absent ; il existe donc un certain *antagonisme entre les deux respirations.* Pendant la pause (R I), les mouvements laryngés augmentent, puis diminuent ; ils ont au minimum pendant l'inspiration et sont absents aussitôt après l'expiration.

Certains animaux ne laissent pas apparaître le synchronisme ni avant, ni après la large ouverture du thorax, quelque soit l'état de collapsus ou de dilatation que l'on réalise par le réglage de l'échappement ou de la valvule latérales.

Dans ce cas on peut souvent obtenir la respiration réflexe en fermant le thorax dilaté. Cela peut s'expliquer, pensons-nous, de la façon suivante :

La fermeture du thorax, tout en limitant les variations du volume pulmonaire, permet des changements de pression plus grands.

Alors même que la respiration réflexe n'apparaît en aucun cas, on observe des manifestations laryngées que nous devons analyser. Généralement le larynx reste fermé ; le laryngogramme a une hauteur élevée.

Peut-on appeler cet état : apnée?

On a compris par cette dénomination l'absence de mouvements respiratoires, provoquée par ex. par la respiration artificielle ou par l'administration d'oxygène.

Cette absence signifiait repos du centre respiratoire, absence de fonction du centre respiratoire, absence d'influs nerveux soit aux muscles inspirateurs, soit aux muscles expirateurs.

Mais un fait qui ne nous est pas révélé ni par le pneumogramme thoracique ou abdominal, ni par la courbe trachéale, ni par la courbe pleurale, mais bien par le laryngogramme, c'est que l'activité du centre respiratoire peut aboutir non seulement à une alternance des influs inspiratoires et expiratoires, mais aussi, dans des cas anormaux,

à la persistance d'un influs (avec arrêt respiratoire — ou pause prolongée). On pourrait dans ces cas parler d'apnée, mais il serait cependant erroné de dire, que le centre respiratoire est hors fonction ou au repos :

(Voir CO^2 : Ouverture insp. du larynx. Voir insufflations trachéales : fermeture expiratoire. Voir (Peptone, chloralose, certaines inhibitions par choc opératoire, etc.)

La fermeture laryngée montre au contraire que, sous l'influence des interventions, l'organisation des relations pulmo-bulbaires propres à l'animal, est dérangée de telle façon qu'elle aboutit non à la respiration réflexe, mais à un influs expiratoire permanent.

De sorte qu'il y a lieu de penser *que l'apnée vraie ne se produit pas dans les conditions des expériences décrites.*

Résumé.

Dans ce travail nous avons montré :

1° Qu'on peut produire une respiration active réflexe ;

2° Qu'il est nécessaire de distinguer cette respiration d'une autre respiration (celle du collapsus pulmonaire) ;

3° Cette respiration réflexe — expérimentalement provoquée — a plusieurs caractères communs avec la respiration normale ;

4° Elle est produite par des insufflations et des aspirations d'air dans la trachée ; le point de départ de l'excitation siège dans le poumon ; le nerf de liaison est le vago pneumogastique.

5° L'apnée vraie n'existe pas lors de la respiration artificielle ni lors des « inhibitions respiratoires ».

Des recherches ultérieures doivent avoir pour objet le mécanisme intime des excitations qui naissent dans le poumon, et le rapport de la respiration normale avec la respiration.

LABORATOIRE DE PATHOLOGIE GÉNÉRALE DE L'UNIVERSITÉ DE GAND.

RECHERCHES SUR LES EXCITANTS PRIMAIRES DE LA RESPIRATION RÉFLEXE (1)

PAR

E. DE SOMER.

Introduction.

Dans un travail antérieur (2), nous avons développé quelques données nouvelles au sujet de la respiration ; nous en retenons les suivantes, qui sont nécessaires pour l'étude actuelle.

1. La respiration artificielle pratiquée (par voie trachéale), après large ouverture du thorax, ne provoque pas l'apnée, mais des réactions centrales variables avec l'animal. Dans les cas favorables (3), on peut observer une respiration active réflexe : l'insufflation trachéale (la dilatation pulmonaire), est l'excitant de l'inspiration ; l'aspiration (le collapsus pulmonaire), est l'excitant de l'expiration. L'excitation est transmise par la vaguo-sympathique.

2. L'arrêt de la respiration artificielle supprime la respiration réflexe : le poumon reste collabé. A ce moment se produit, non l'apnée, mais un influs inspiratoire prolongé et plus ou moins permanent. La persistance de cet influs a une durée qui varie avec l'animal.

3. Lorsqu'on maintient le collapsus pulmonaire, à cet influs inspiratoire fait suite, une respiration active nouvelle dont les caractères diffèrent complètement de la respiration réflexe. La première prenait naissance dans les mouvements pulmonaires. Celle-ci se produit avec un poumon immobile. Nous l'avons appelé provisoirement

(1) Extrait d'un mémoire couronné par l'Académie de médecine de Paris (concours Alvaringa, 1923).

(2) Archives intern. de Pharmacodynamie, 1924.

(3) Ces observations sont en contradiction avec les expériences de BREUER et HERING, d'après lesquelles l'insufflation du poumon — la dilatation pulmonaire — serait l'excitant de l'expiration et vice-versa ; expériences qui ont fait admettre l'existence de fibres expiratrices et inspiratrices. Nous établirons plus loin que cette contradiction n'est qu'apparente.

la Respiration I (R. I). Cette respiration repose donc sur un mécanisme complètement différent de la première.

* * *

Nous nous proposons d'étudier de façon plus approfondie l'action des excitants de la respiration réflexe.

Pour cela, il sera nécessaire d'examiner sur quel facteur repose leur pouvoir d'excitant : la pression alvéolaire ou pleurale, le volume pulmonaire, etc. Il sera aussi nécessaire d'examiner l'influence de pressions trachéales, non alternantes, mais maintenues.

Pour compléter les premiers essais portant sur l'influence de pressions trachéales anormales — soit alternantes, soit constantes, nous avons procédé à des expériences analogues et parallèles, par voie pleurale.

TECHNIQUE.

Au lieu de faire varier la première trachéo alvéolaire par voie trachéale, nous l'avons fait par voie pleurale. Et cela suivant les questions à résoudre, de diverses façons :

a) après large ouverture du thorax, immobilisation du thorax, puis introduction dans l'ouverture d'un large manchon en verre, (diamètre 8 cm.) scellé ultérieurement au moyen de paraffine ;

b) après ouverture faible du thorax et emploi d'un manchon de verre de 3 cm. de diamètre;

c) après simple ou double ponction pleurale (droite ou gauche) et introduction dans chaque cavité pleurale d'une sonde d'un diamètre de 1 ½ cm. Ces sondes portent de nombreuses ouvertures latérales, pour éviter qu'elles ne se bouchent du côté pleural.

Par l'intermédiaire des manchons en verre, ou des canules reliées entre-elles, on peut produire dans les cavités pleurales, par conséquent dans les alvéoles, toutes les variations de pression désirable, et cela avec la fréquence voulue.

La large communication de la plèvre avec l'air extérieur entraîne le collapsus pulmonaire (pression alvéolaire égale à zéro).

L'aspiration de l'air pleural (1) après collapsus pulmonaire, produit la dilatation pulmonaire : (pression alvéolaire momentanément négative).

Nous avons à distinguer deux cas :

1. La pression pleurale est maintenue constante pendant un certain laps de temps, soit négative, soit égale à la pression atmosphérique.

(1) L'aspiration produit une pression pleurale variant suivant les expériences de — 5 à — 15 cm. d'eau. Nous n'insistons pas sur les résultats de techniques moins démonstratives.

2. La pression pleurale est modifiée suivant un rythme déterminé et régulier (1). Elle est rendue alternativement ou négative ou égale à zéro.

OBSERVATIONS.

L'interprétation des courbes pleurales, trachéales, laryngées, thoraciques et abdominales nous montre les données suivantes : (fig. I à III).

§ 1. — Pression pleurale alternant de façon rythmique.

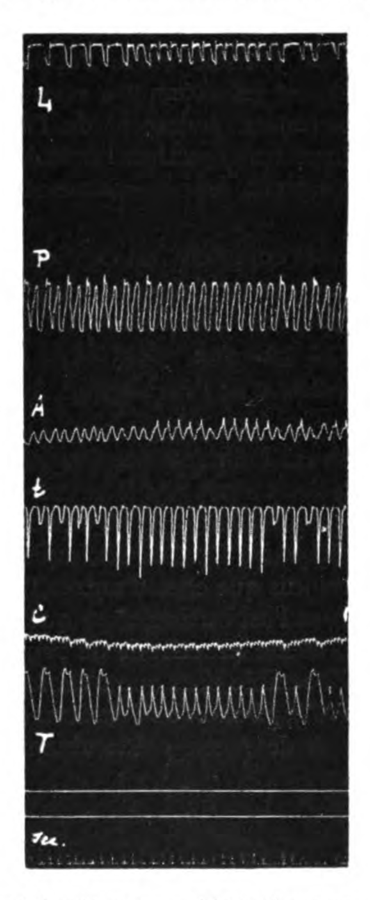


Fig. I. — Tracé du chien 59. = Adaptation en 2, puis en 1 temps.

1. La pression pleurale est rendue alternativement négative ou égale à zéro par des aspirations rythmiques :. Etudions le rap-

(1) Nous avons pu observer lors de l'arrêt de cette intervention, que l'animal (affaibli par l'expérience, ou ayant subi de larges hémorrhagies intra-pulmonaires), cessait de respirer par lui-même, et montrait l'affaiblissement cardiaque, et la dispa-

port de la respiration de l'animal avec cette respiration artificielle.

Les chiens frais, n'ayant pas encore subi une opération, s'adaptent généralement aux mouvements pulmonaires produits par l'appareil. Le rythme de leur respiration correspond souvent à celui de l'appareil.

D'autrefois la fréquence respiratoire est à la fréquence du mouvement artificiel comme 1 est à 2, parfois 1 à 3.

Les animaux affaiblis au contraire — à respiration lente — ne suivent les mouvements artificiels que de très loin ; il est possible de produire chez eux une série de mouvements pulmonaires artificiels entre deux respirations de l'animal.

Ce synchronisme de rythme entre l'appareil aspirateur et la respiration de l'animal, est interrompu à certains moments par une déglutition ou une excitation passagère de l'animal. Certaines circonstances qui sont de nature à attirer l'attention de l'animal et qui normalement s'accompagnent de ralentissement respiratoire, favorisent l'adaptation.

Que l'adaptation soit complète, ou en 2 ou 3 phases, une donnée fondamentale ressort de ces expériences, c'est que la respiration de l'animal est guidée par les aspirations, et collapsus pulmonaires produits artificiellement par voie pleurale.

L'aspiration est l'excitant de l'inspiration, le collapsus est l'excitant de l'expiration.

Les courbes de divers animaux paraissent montrer que, suivant les cas, ces deux excitations n'ont pas la même valeur en ce sens que chez les uns — les plus nombreux — le larynx se ferme exactement en même temps que le collapsus (fig. I et II), mais ne s'ouvre pas dès le début de l'aspiration, tandis que chez d'autres, l'ouverture inspiratoire coïncide exactement avec l'aspiration, alors que la fermeture survient sans qu'elle montre la même exactitude de rapport avec le collapsus (fig. III). De sorte qu'il semble bien que c'est *tantôt le collapsus : l'excitant expiratoire, tantôt l'aspiration ou l'excitant inspiratoire, qui assure le synchronisme*, ou agit de façon prédominante.

---

rition des réflexes. Par la méthode d'aspirations rythmiques de l'air pleural, on peut faire réapparaître les réflexes et les battements cardiques. Cette technique peut donc être considérée comme un *procédé de respiration artificielle*, capable de remplacer la respiration de l'animal.

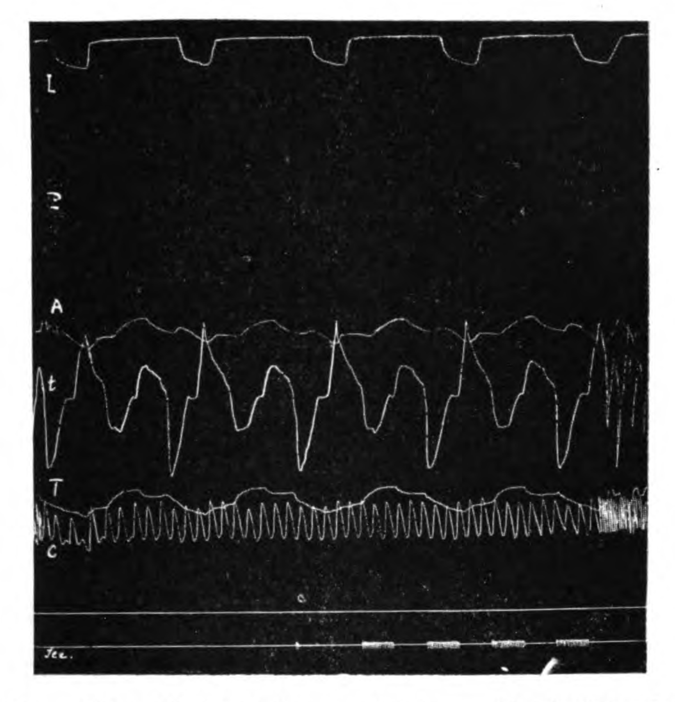


Fig. II. — (Chien 61). Adaptation en 2 temps. — L'expiration coïncide avec l'ouverture de la plèvre.

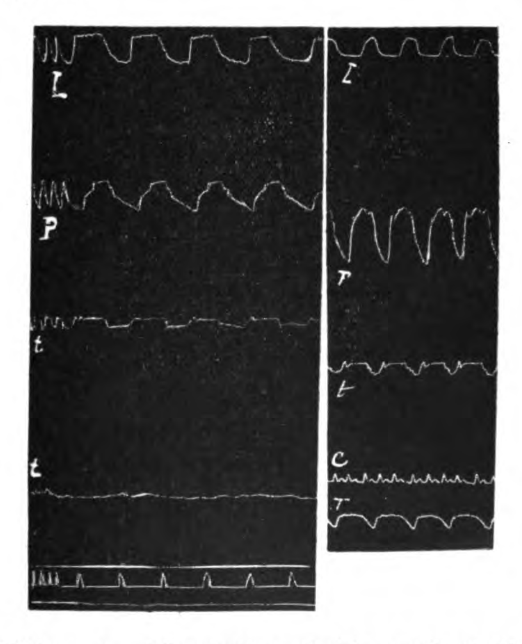


Fig. III. — (Chien 34). — L'inspiration coïncide avec l'aspiration pleurale.

Fig. III[1]. — (Chien 40). — Même phénomène avec laryngogramme à caractère inspiratoire prononcé.

Conclusion.

Ces expériences sont donc superposables à celles des variations rythmiques de la pression trachéale. L'insufflation trachéale ou l'aspiration pleurale sont des excitants de l'inspiration.

L'aspiration trachéale ou l'ouverture de la plèvre (collapsus) sont des excitants de l'expiration.

Lors des expériences variant la pression trachéale, sur animaux à thorax ouvert, le caractère réflexe ressortait nettement du fait que la réaction disparaissait aussitôt que l'excitant artificiel cessait.

Dans les expériences par voie pleurale, l'ouverture de la cage thoracique n'est pas si complète et les choses ne sont pas si nettes. Nous n'avons toutefois aucune peine pour admettre le *caractère réflexe des variations respiratoires provoquées par la voie pleurale.*

Il découle aussi de ces expériences que l'élément actif n'est pas la pression elle-même (v. plus loin).

Avant de chercher la nature de cet élément, voyons l'effet de la pression trachéale ou pleurale artificielles constantes.

Afin de comparer nos résultats avec ceux de Breuer et Hering, il est nécessaire d'étudier cette influence de pressions anormales maintenues, soit dans la plèvre, soit dans la trachée.

La suite des expériences que nous avons faites est donc la suivante :

Pression variant régulièrement et avec une certaine fréquence :
trachéale (v. (1)).
pleurale (voir premier chapitre).

Pression anormale maintenue :
trachéale
pleurale.

Les résultats les plus instructifs sont ceux des interventions sur la pression pleurale.

§ 2. Pression pleurale maintenue (négative ou égale à zéro).

Expériences de Breuer-Hering.

En ouvrant largement les cavités pleurales, le poumon tend à se collaber — en vertu de son élasticité.

L'aspiration survenant après le collapsus, dilate le poumon ;

(1) Arch. intern. de Pharmacodynamie, 1921.

en dehors de ce cas, il ne semble pas qu'elle agit de façon dominante sur le volume pulmonaire.

Voyons les phénomènes qu'on peut observer.

1re *forme de réaction.* — A. La courbe du chien 35 par exemple (fig. IV), montre une période d'apnée (1), comme première suite du

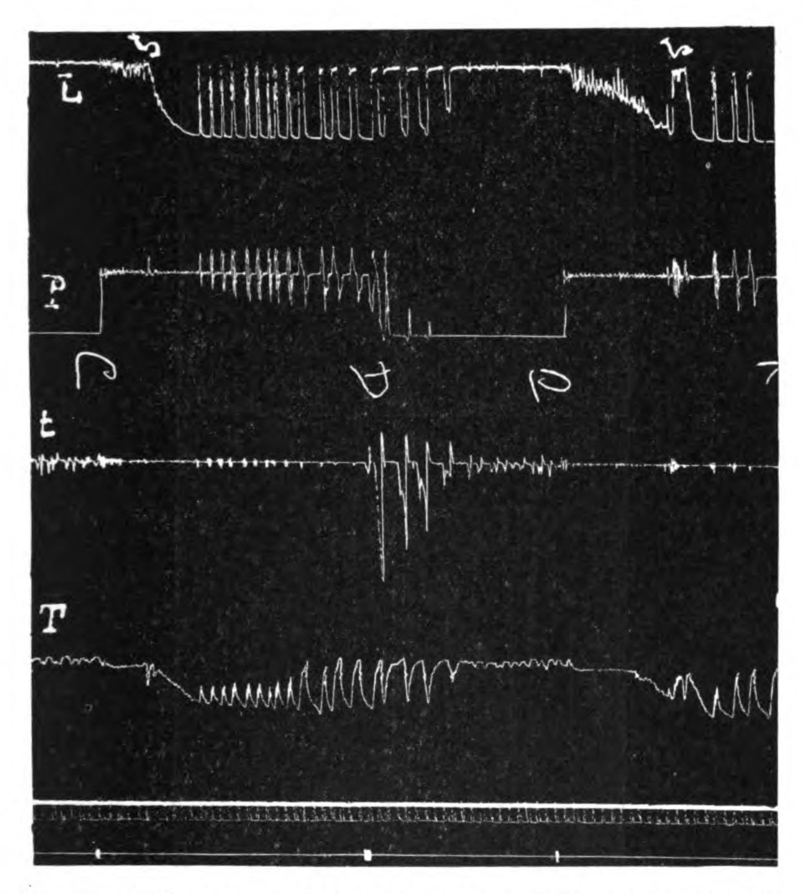


Fig. IV.— (Chien 35). — Variations maintenues de la pression pleurale ! Au début : aspiration de l'air pleural ; en C : ouverture des cavités pleurales, en D : aspiration.
S : déglutition.

collapsus ; la persistance de cette apnée n'est pas indéfinie ; ni par le collapsus, ni par l'aspiration pleurale, on ne peut arrêter définitivement (de façon primaire), la respiration.

Cette apnée résulte de la persistance de l'influx inspiratoire.

---

(1) Voir les remarques faites au sujet de l'« apnée ».

Cette période a une durée qui varie d'un animal à l'autre. Bientôt des mouvements respiratoires apparaissent.

Il faut comparer la réaction de collapsus d'un animal simplement

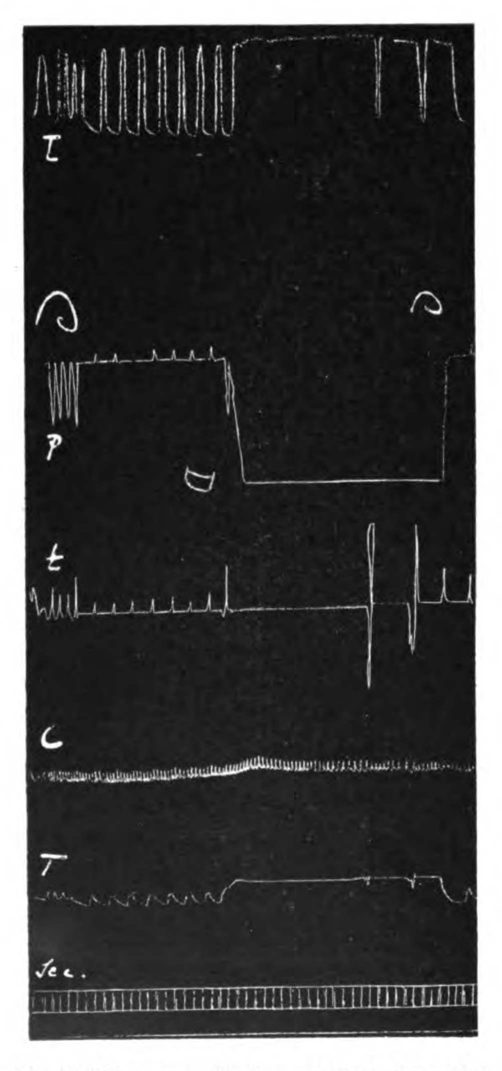


Fig. V. Chien 41. — En C : ouverture des cavités pleurales ; en D : aspiration de l'air pleural.

ponctionné avec cette même réaction, après large ouverture du thorax.

La différence qui peut exister entre les deux techniques, c'est que après ouverture du thorax, les respirations de l'animal n'ont plus aucun effet mécanique sur le poumon, ce qui n'est pas absolument le cas après double et large ponction. Dans ce dernier cas, il persiste

encore des variations de pression pleurale et des légers mouvements des poumons : ainsi que le montre la courbe trachéale.

Nous avons observé que la *période de persistance* de l'influs inspiratoire sépare la respiration réflexe d'une autre respiration : R. I. Le début de celle-ci étant indiqué par l'apparition d'un influs expirateur très court : le laryngogramme montre une ascension en pointe.

Les choses sont analogues après double ponction pleurale (fig. IV).

Une déglutition marque la fin de l'apnée.

Comme *second stade* nous observons une série de respirations à pneumogrammes et laryngogrammes caractéristiques : inspiration prolongée et incurvée, expiration très courte à ligne verticale : donc prédominance de l'influs inspiratoire, influs expiratoire court : ce mouvement expiratoire devient de plus en plus important et long.

Comme *troisième stade* : respirations analogues à celles de la R. I. (1) : lentes et profondes : le laryngogramme montre aussi un plateau expiratoire. Le thorax se ferme davantage (2). Néanmoins on

---

(1) Arch. intern. de Pharmacodynamie, 1924.

(2) Le volume « actuel » du poumon parait une notion fondamentale. En rapport avec le volume du poumon, il faut considérer les données géométriques, la disposition du thorax et de l'abdomen. Il s'agit de savoir quel est l'ampleur moyenne du thorax et de l'abdomen par rapport à l'ampleur qu'il aurait en expiration extrême-hypothétique ou en inspiration maximale.

En présence de la figure classique représentant le système respiratoire par un soufflet dans l'excursion duquel on distingue du côté expiratoire l'air résiduel,

l'air de réserve,

l'air courant,

et l'air complémentaire ;

on remarque que la respiration peut se faire quand le thorax a une ampleur moyenne plus ou moins grande. Les excursions respiratoires moyennes peuvent se faire dans une zône qui se rapproche ou de l'expiration ou de l'inspiration maximale. Or, nous ne connaissons aucun moyen pour établir quel est le niveau de la respiration habituelle. Nous ne pouvons pas repérer la zône dans laquelle respire tel homme que nous observons, ou tel animal qui sert aux expériences.

Au point de vue expérimental, et malgré les divers essais que nous avons tenté pour inscrire les variations lentes du niveau moyen de la respiration, nous n'avons pas pu obtenir des résultats auxquels nous oserions nous fier.

Nous continuerons nos recherches dans ce sens.

Nous avons cependant noté des variations assez rapides et celles-ci ont fait ressortir l'importance de la dilatation thoracique. Celle-ci acquiert toute sa signification par le volume pulmonaire avec lequel elle est en rapport.

Chez l'homme ce niveau doit avoir une importance tout aussi grande et il est souhaitable qu'on élabore une technique qui donne ces renseignements ; ils constituent un caractère constitutionnel de la plus grande importance.

On connaît les périmétries pratiquées par BOUCHARD et d'autres, mais pour les raisons indiquées nous ne pouvons les employer dans l'estimation du niveau, de la « hauteur » de la respiration, sans risquer de confondre cette donnée avec de l'obésite, etc.

On comprend que les mensurations, faites pendant que le sujet fait sur com-

retrouve l'indication des influs du collapsus dans le laryngogramme et le pneumogramme. Donc, si à ce moment la respiration repose sur un autre mécanisme d'excitation, il n'en est pas moins vrai que les excitations de la respiration réflexe, se font encore valoir : il y a superposition ou addition des deux mécanismes.

B. *Dilatation.* — Si chez cet animal nous pratiquons l'aspiration pleurale, nous provoquons l'apparition de courbes nouvelles et tout aussi caractéristiques.

1er *Stade.* — Il se produit une inspiration brusque et rapide (ligne verticale), suivie d'une expiration brusque aussi (ligne verticale), puis l'arrêt en expiration ; thorax en expiration.

Le laryngogramme a des caractères opposés à ceux qu'il avait lors du collapsus (à laryngogramme: 1er type) (1). Le plateau est uniquement expiratoire ; la ligne d'inspiration est raccourcie (laryngogramme du 2d type) (1).

A mesure que le poumon se dilate, les mouvements inspiratoires deviennent moins amples et bientôt le thorax reste en expiration.

2d *stade.* — Les mouvements ne sont pas arrêtés, mais très accélérés et très peu étendus. On les retrouve à peine dans le laryngogramme et bientôt on arrive à un

3e *stade,* qu'on pourrait appeler un stade de *tremblement respiratoire,* surtout visible dans la trachée, aussi dans le thorax ; le larynx restant fermé.

Nous considérons les courbes décrites comme types. Des courbes d'autres animaux peuvent montrer d'autres réactions, des interventions expérimentales changent ces réactions ; nous essaierons de relier les diverses observations entr'elles.

En faisant un résumé des observations ci-dessus mentionnées, nous pourrons dire que la diminution du volume pulmonaire, la pro-

---

mande une inspiration ou une expiration forcée, ne peuvent pas rendre plus de service.

En conclusion, nous n'avons aucun point de repère, aucun indice d'ordre absolu pour savoir quel est la dilatation moyenne du poumon de tel sujet, de tel animal, en comparaison avec une dilatation moyenne supposée normale et appartenant à un état de parfaite santé, qu'on envisage celle-ci soit comme uniforme et identique pour tout être vivant, soit normale mais spéciale à telle constitution donnée.

L'état d'ampleur moyenne du thorax et de l'abdomen devra être souvent envisagé par opposition à son ouverture ou sa fermeture lors de l'inspiration ou de l'expiration ; il est nécessaire d'employer une terminologie facile pouvant éviter la confusion.

Nous dirons *inspiration* et *expiration* pour désigner les mouvements respiratoires, et *ouverture, fermeture* du thorax, de l'abdomen, pour signifier que le thorax (le diaphragme) prend une position moyenne qui se rapproche de l'état d'inspiration ou de l'expiration maximale. (Voir plus loin les remarques complimentaires à ce sujet).

(1) *Vlaamsch Gen. Tijds.*, 1923.

duction et le maintien du collapsus fait passer le phénomène respiratoire par les phases suivantes :

1. Persistance de l'influs inspiratoire.
2. Déglutition, puis respirations peu amples avec thorax ouvert (en inspiration).
3. Respirations amples et lentes.

Les courbes de ces respirations sont caractéristiques (laryngogramme et pneumogramme).

L'augmentation du volume pulmonaire par une aspiration d'air pleural maintenue produit :

1. Respirations amples, larges et lentes.
2. Respirations peu amples, plus fréquentes.
3. Tremblement respiratoire.

Les courbes de ces respirations sont caractéristiques (1).

2e *forme de réaction*. — Une réaction qui se laisse opposer à celle que nous venons d'étudier, est montrée par la courbe de la fig. V (animal 41).

Le *collapsus* laisse apparaître l'ouverture du thorax, la courbe typique du pneumogramme thoracique, l'ouverture laryngée, avec plateau en bas. Mais il n'y a pas de pause respiratoire.

Celle-ci se montre au contraire lors de *l'aspiration pleurale* (2) ; elle dure très longtemps. Pour le reste nous retrouvons tous les caractères de l'aspiration, fermeture du thorax, du larynx, caractère spécial du pneumogramme et du laryngogramme.

Le chien (22), 4/2/24 donne les réactions que voici :

Collapsus. — Pas d'arrêt, mais simplement augmentation et ralentissement respiratoire.

L'inspiration est plus large ; le laryngogramme s'allonge du côté inspiratoire.

Aspiration pleurale. — 1° Quelques violentes respirations avec grande inspiration ;

2° L'arrêt en expiration avec larynx fermé.

(1) Ces expériences ont montré l'explication ou une explication des caractères des pneumogrammes, l'explication ou une explication des caractères des laryngogrammes, et notamment de ceux que nous avons décrits sous la dénomination type I et type II.

On sait que la respiration manifeste de nombreux caractères individuels. Un animal neuf, avant toute intervention, montre des courbes individuelles. D'autre part par de multiples interventions, on fait varier les caractères de la respiration.

Or, de nombreuses formes respiratoires, et de nombreuses variations expérimentales se laissent classer dans le cadre que nous venons d'établir par le collapsus et la dilatation. *Leur raison se trouve-t-elle donc dans le volume* pulmonaire ?

Cette question indiquée ici de façon passagère devra être discutée dans la suite.

(2) Chez d'autres animaux on peut toutefois parfois noter que aussi bien le collapsus que la dilatation, produisent au début un arrêt de la respiration avec persistance de l'influs soit inspiratoire, soit expiratoire.

Cet animal montre donc la persistance de l'influs expiratoire par l'aspiration, au lieu de la persistance de l'influs inspiratoire par le collapsus.

3[e] *forme*. — Réaction chez les lapins (fig. VI).

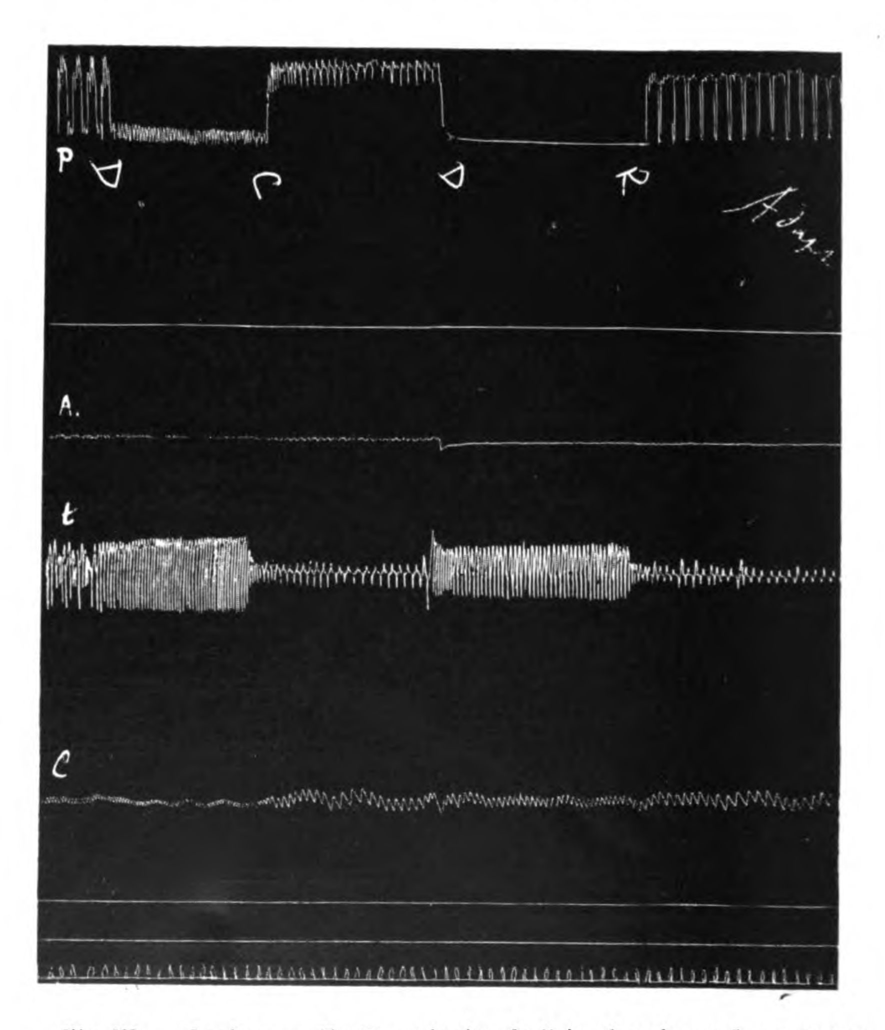


Fig. VI. — Lapin 1. — En D, aspiration de l'air pleural; en C : ouverture des cavités pleurales ; en D : nouvelle aspiration ; en R : aspiration rythmique.

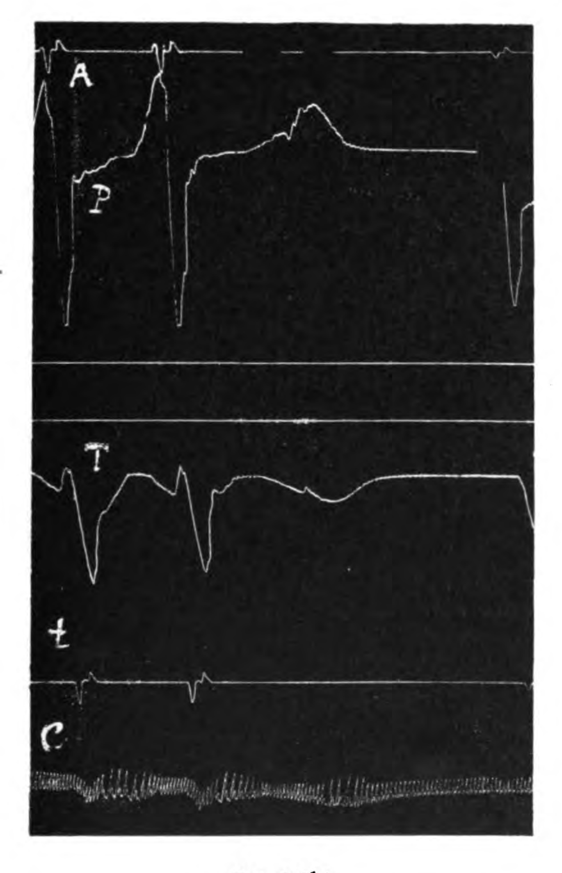
Ces animaux laissent apparaître de façon à peu près constante des phénomènes qui sont plus simples et plus réguliers.

La persistance d'un influs sous l'influence périphérique est absente. Or, on peut croire qu'elle est l'expression la plus typique des

réflexes respiratoires, que par conséquent, chez ces animaux, les réflexes respiratoires sont moins importants.

Voici la relation qu'on trouve chez ces animaux :

Callapsus pulmonaire :	Aspiration pleurale :
Ralentissement respiratoire,	Accélération respiratoire.
Augmentation d'amplitude,	Diminution d'amplitude.
Ralentissement cardiaque,	Accélération cardiaque.



(Fig. VI[1].)

Ces relations sont simples. Chez le chien elles sont troublées (autant du côté respiratoire que du côté cardiaque) par les réflexes. Nous nous servirons avec fruit de l'application de ces données dans l'interprétation des phénomènes que montre le chien.

Conclusions.

Une série d'observations fondamentales peuvent se faire ; elles ont trait :

1. A l'apnée.
2. A la fréquence respiratoire.
3. A la forme des pneumogrammes.

1. — *Arrêt d'alternance des influs respiratoires ou persistance d'un influs respiratoire.*

Lors des variations maintenues de la pression pleurale, il apparaît chez le chien un stade qu'on serait tenté d'appeler un stade *d'apnée* : nous avons fait remarquer que ce terme est impropre lorsqu'on observe la persistance de l'un ou de l'autre des influs, soit inspiratoire, soit expiratoire.

Cette persistance peut parfois être de longue durée, et pour cette raison, elle constitue un argument très sérieux en faveur de l'origine pulmonaire réflexe de la respiration, et contre l'automatisme ; il est montré par là que si d'une part on peut exciter la respiration par les interventions périphériques, extra-centrales, on peut d'autre part par les mêmes interventions paralyser, inhiber, ou mieux arrêter en un temps quelconque, l'acte respiratoire.

Cette apnée peut se manifester et par le collapsus et par la dilatation ; le plus souvent elle se montre seulement lors de la dilatation, d'autres fois cependant uniquement par le collapsus. Elle peut aussi ne pas se montrer.

Les variations individuelles sont très marquées.

Lors de ce stade, et à côté des variations individuelles, on trouve *des phénomènes constants qui sont* :

Collapsus.	*Dilatation.*
Le larynx s'ouvre.	Le larynx se ferme.
Le thorax et l'adbomen se mettent en inspiration.	Le thorax et l'abdomen se mettent en expiration.

2. — *Fréquence respiratoire (et cardiaque)* (1).

La relation entre le volume (v. plus loin) et la fréquence respiratoire et cardiaque si nette chez le lapin, est souvent troublée par la prépondérance des réflexes, chez le chien.

Cela est surtout vrai pour les expériences relatées parce que l'excitant périphérique employé a une grande force. D'autres phénomènes apparaissent ainsi de façon démonstrative.

---

(1) A comparer avec les expériences de Traube-Hering.

Il n'en est pas moins vrai que certaines manifestations du chien reposent sur cette relation.

Elle se retrouve d'ailleurs plus souvent dans la fréquence cardiaque.

3. — *Forme des pneumogrammes.*

Si l'apnée est un phénomène variable avec l'animal, si de façon générale, les réflexes qui sont prédominants chez les chiens peuvent effacer plus ou moins la relation : — volume, fréquence respiratoire et cardiaque, — d'autres phénomènes sont constants.

Le collapsus produit la prédominance de l'influs inspiratoire dans le pneumogramme et le larynx ; l'aspiration celle de l'influs expiratoire.

La forme des pneumogrammes dépend entre autres :

1° de la fréquence, c'est-à-dire, l'alternance plus ou moins rapide des influs inspiratoire et expiratoire.

Elle dépend aussi, ainsi que la fréquence de :

2° la rapidité d'exécution du temps respiratoire ;

3° la persistance d'un influs : ces deux derniers caractères sont loin d'être parallèles ;

4° la facilité de circulation de l'air, qui dépend de la lumière des voies respiratoires ;

5° le volume moyen du thorax.

La rapidité d'exécution est influencée par ce volume. Un influs inspiratoire persistant aura comme effet, un volume thoracique très grand ; mais plus le thorax se rapproche de son ouverture maximale, moins facile et rapide sera le mouvement inspiratoire, plus la ligne inspiratoire du pneumogramme sera incurvée et vice-versa.

Or, ce volume est déterminé entr'autres par la zône au niveau de laquelle se produit l'alternance des influs. Celle-ci est d'autant plus facile que l'air circule plus librement dans le poumon. Celle-ci suit alors le thorax et l'abdomen n'a pas de mouvements passifs — de mouvements de tampon.

Elle dépend aussi de l'ensemble des facteurs qui ont une influence sur le jeu respiratoire réflexe.

§ 3. — Application des expériences décrites. - Étude des excitants primaires.

1. — Interprétation de l'action des pressions pleurales.

En ce qui concerne l'agent actif des interventions employées, on devait se demander d'abord, si ce n'est pas 1° la *pression alvéolaire* qui agit.

Cela pouvait être admis ; nous avons observé que l'augmentation

ou la diminution de pression de l'air contenu dans une portion délimitée de trachée, reproduit — avec moins d'intensité — les phénomènes laryngiens qui se montrent lors de l'insufflation ou de l'aspiration de l'air de la partie alvéolo-trachéale, c'est-à-dire, fermeture du larynx lors de l'augmentation de la pression, et ouverture lors de la diminution de pression.

Mais cela n'est pas le cas ; résumons en effet les observations antérieures ; par la voie :

trachéale		pleurale
	l'excitant *inspiratoire* est :	
l'insufflation		l'aspiration
	et s'accompagne d'une pression alvéolaire :	
positive		négative
	et d'une pression pleurale :	
positive		négative
	et de	
dilatation		dilatation pulmonaire.
	L'excitant *expiratoire* est :	
l'aspiration		le collapsus
	et s'accompagne d'une pression alvéolaire et pleurale	
négative		égale à zéro
	avec	
collapsus		collapsus pulmonaire.

De la comparaison de ces deux expériences résulte, que ce n'est pas la *pression* alvéolaire comme telle qui constitue l'excitant.

2° Les mêmes expériences montrent que ce n'est pas la *pression pleurale* qui agit.

3° Un effet de la pression, est la variation du ***volume pulmonaire*** ; nous devons examiner si c'est cet élément qui constitue l'excitant : la dilatation serait alors l'excitant de l'inspiration, le collapsus celui de l'expiration.

a) Nous avons déjà rapporté le fait suivant : certains animaux qui ne s'adaptent pas à la respiration artificielle trachéale, lorsque le thorax est largement ouvert, montrent au contraire cette adaptation quand on ferme ultérieurement le thorax dilaté.

Or, ceci doit avoir comme effet de limiter les variations du volume pulmonaire, et d'augmenter les variations de la pression alvéolaire.

b) Il est d'autre part difficile d'admettre que l'augmentation du volume pulmonaire soit l'excitant de l'inspiration et vice-versa, parce que dans ce cas la dilatation ou le collapsus devraient tendre vers l'infini.

4° On pourrait songer aux influences subies par les *vaisseaux de la petite circulation* ; celles-ci devraient avoir toutefois un résultat opposé suivant qu'on agit par voie trachéale ou par voie pleurale pour

produire ou l'inspiration ou l'expiration. De sorte que nous pouvons écarter cette hypothèse.

5° En dehors de la variation de volume pulmonaire, un effet commun a une pression trachéale positive et une pression pleurale négative est l'élargissement des voies aériennes, et la dilatation des *muscles bronchiques*.

Il est possible que ce sont eux qui sont le point de départ des sollicitations transmises au bulbe par les fibres inspiratrices lorsqu'ils sont distendus ou relachés, par les fibres expiratoires lorsqu'ils sont contractés (1).

Dans l'expérience sur une portion délimitée de la trachée, la même distension ou contraction des muscles de la paroi peut être invoquée. De plus, ce dernier essai nous permet d'écarter les hypothèses comme celle de la *direction de l'air*.

Admettons donc que les diverses interventions trachéales ou pleurales agissent sur les muscles bronchiques qui seraient ainsi le point de départ des influs respiratoires. Analysons nos résultats des variations de pression alternantes et maintenues en les comparant aux conclusions de BREUER-HERING.

2. — LES EXPÉRIENCES DE BREUER-HERING.

L'ouverture du larynx marquant la prédominance de l'influs inspiratoire et la fermeture celle de l'influs expiratoire, nous retrouvons donc avec une grande netteté dans le larynx (et les pneumogrammes) les lois de BREUER-HERING, sous forme d'effort inspiratoire pendant le collapsus, d'effort expiratoire pendant la dilatation, ou simplement pendant l'aspiration pleurale.

Rappelons quels sont les effets de la respiration artificielle par voie trachéale ou par voie pleurale au cours desquelles les aspirations et insufflations trachéales, l'ouverture de la plèvre et l'aspiration de l'air pleural alternent suivant un rythme d'une certaine fréquence : l'aspiration trachéale ou le collapsus pulmonaire par ouverture de la plèvre engendrent l'expiration, l'insufflation trachéale ou l'aspiration de l'air pleural engendrent l'inspiration.

Il y aurait donc une contradiction entre l'effet des pressions alternantes et celui des pressions maintenues.

Cette contradiction n'est qu'apparente : il y a en effet une réponse *en deux emps* aux interventions qui font varier le volume pulmonaire et la pression pleurale ou trachéo-alvéolaire.

On peut dans certains tracés observer les deux temps.

(1) Cette hypothèse renferme le principe de contractions et et relâchements des muscles bronchiques *rythmiques, isochrones avec la respiration.* Désirant asseoir cette donnée sur un ensemble de techniques variées, nous croyons préférable d'en faire l'objet d'un travail séparé ; nous n'en parlerons qu'incidemment.

Après un collapsus, l'aspiration pleurale maintenue produit une forte inspiration à laquelle succède l'expiration.

Lorsque l'apnée ne persiste pas, on peut observer que cette excitation inspiratoire est maximale aussitôt après le collapsus et tend vers un minimum à mesure que le poumon se dilate (Fig. VII).

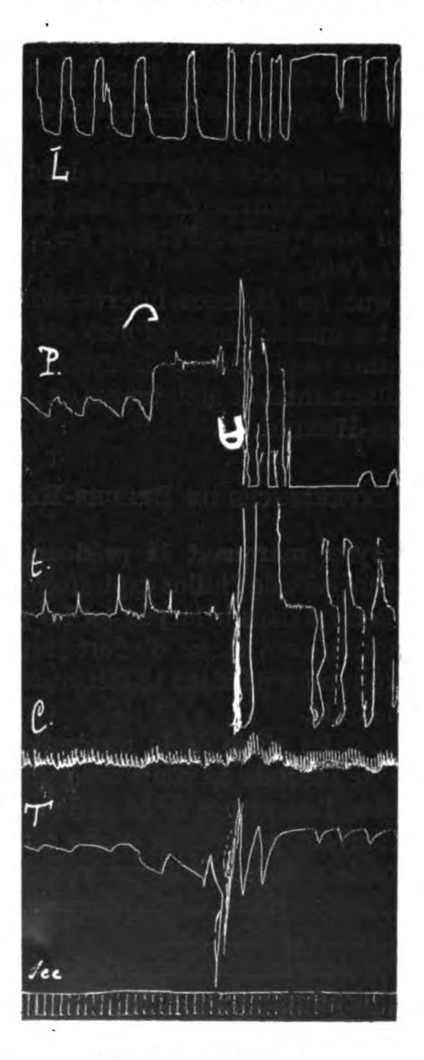


Fig. VII. — Chien 22.

En C : ouverture des deux cavités pleurales.
En D : aspiration de l'air pleural.

C'est cette influence qui donne au pneumogramme une courbe caractéristique.

Il s'ensuit que nous pouvons énoncer l'effet d'une variation du

volume pulmonaire comme suit : le collapsus (maintenu) provoque l'expiration qui est suivie de l'inspiration. L'influs inspiratoire persiste lorsque l'intervention expérimentale continue à agir ; à un moment donné, comme dans les expériences avec ouverture du thorax, d'autres excitants (vraisemblablement ceux de la R. I) se font valoir.

Alors, les éléments de la R. I. et de la respiration réflexe se superposent ; cela se reconnaît aux courbes laryngées et aux pneumogrammes caractéristiques : inspiration prolongée, expiration brusque : volume moyen : inspiratoire.

Inversément l'aspiration de l'air pleural (dilatation) engendre l'inspiration qui est suivie de l'expiration.

L'arrêt en expiration peut durer parfois de longues secondes. Lorsque la respiration reprend, le poumon suit les mouvements thoraciques et dès lors on ne peut pas continuer le parallélisme entre le collapsus et la dilatation. On trouve néanmoins, ainsi que nous le verrons, que le laryngogramme et le pneumogramme ont la courbe caractéristique d'un influs expiratoire persistant : ici c'est l'inspiration qui est brusque, l'expiration est prolongée (1).

Pour le moment nous devons analyser les règles que nous venons d'énoncer.

3. — Rapports entre les excitants artificiels et les excitants normaux.

Nous avons à voir le rapport de la respiration normale avec la respiration telle qu'elle apparaît troublée ou modifiée par la technique.

Lorsque la pression pleurale est modifiée artificiellement de façon alternante rythmique, et que la respiration active s'adapte, est commandée par ces variations, les influences artificielles remplacent les excitations *normales* (1er temps).

Comme il n'est pas admissible qu'elles soient d'une nature différente de ces dernières, on peut croire qu'elles *facilitent* la production des excitations normales : c'est-à-dire, qu'après l'expiration, l'aspiration pleurale engendre la naissance de l'excitation normale inspiratoire et vice-versa.

Lorsque la pression pleurale est modifiée artificiellement de façon permanente, le *second temps* ne paraît pas le résultat immédiat de l'intervention, mais bien de l'excitant *normal.*

L'aspiration pleurale s'appliquant donc sur le poumon de l'ex-

(1) De façon générale — ainsi qu'on sait — l'expiration est toujours plus courte et plus brusque que l'inspiration. Dans un pneumogramme normal la ligne inspiratoire est oblique, la ligne expiratoire plus verticale ; nous rapportons ici les écarts de cette courbe normale.

piration, collabé, provoque l'inspiration (1er temps) : le poumon se dilate ; nous avons vu que cette aspiration agit d'autant plus efficacement comme excitant inspiratoire, que le poumon est collabé, et de moins en moins à mesure que le poumon se dilate (Fig. VII). A un moment donné survient l'excitation (normale) de l'expiration, et celle-ci persiste à cause de l'aspiration pleurale. Par conséquent agissant sur un poumon dilaté — dans un thorax fermé (en expiration) — l'aspiration pleurale permet la production de l'excitation normale expiratoire (2e temps), mais empêche la production de l'excitation normale inspiratoire.

Inversément l'ouverture large de la plèvre produisant sur un poumon d'inspiration, l'excitation expiratoire (1er temps), laisse agir après l'expiration, un influs inspiratoire normal (2e temps) ; celui-ci persiste ; l'influs normal expiratoire est donc paralysé.

Ceci résulte naturellement de ce que dans le premier cas le poumon (soumis à l'aspiration) n'a pas pu se collaber comme il le fait normalement (1), de ce que dans le second cas, il n'a pas été dilaté (pendant le mouvement inspiratoire).

Donc :

L'ouverture de la plèvre, le collapsus pulmonaire	L'aspiration de l'air pleural
est l'excitant de l'expiration (1er temps).	est l'excitant de l'inspiration (1er temps).
Permet la production de l'excitation normale de l'inspiration.	Permet la production de l'excitation normale de l'expiration.
Empêche la production de l'excitation normale de l'expiration.	Empêche la production de l'excitation normale de l'inspiration.

---

(1) Voir plus loin : les variations intrinsèques du volume pulmonaire.

A titre d'exemple analysons le tracé (chien 5 : 2e série) de la figure VI'. Il est obtenu chez un animal qui avait subi une vagotomie unilatérale et des interventions ayant pour but de faire varier le volume pulmonaire ; il présente ce fait tout-à-fait exceptionnel qu'une dilatation pulmonaire n'est pas suivie d'inspiration active ; cette dilatation est reconnaissable à l'augmentation de pression plurale (inscrite par un tambour de Marey) et l'ouverture passive du thorax, l'abdomen restant immobile.

Ce tracé rare est démonstratif à divers points-de-vue : la dilatation bronchique est suivie de rétraction pulmonaire sans mouvement respiratoire proprement dit.

Le changement survenu ainsi dans les muscles bronchiques — quoique non accompagné d'un mouvement respiratoire — n'en déterminie pas moins un changement dans la fréquence cardiaque : ce qui montre que les variations cardiaques que nous aurons à étudier plus tard en rapport avec les changements du volume pulmonaire ne dépendant pas directement du mouvement respiratoire, ni de la dilatation pulmonaire qui en résulte, mais des variations des muscles bronchiques (v. plus loin).

Dans ces cas les pneumogrammes ne sont pas parallèles, ils sont inverses du tracé pleural.

4. — LES RÉFLEXES RESPIRATOIRES.

On aurait pu considérer que le collapsus, se produisant dans un poumon dilaté, est l'excitant d'un réflexe dont l'aboutissement est l'expiration : *réflexe expiratoire* ; que d'autre part l'aspiration pleurale, agissant sur un poumon collabé, produit un *réflexe inspiratoire* ; que l'ouverture de la plèvre, agissant sur un poumon collabé, produit un *réflexe inspiratoire*, et l'aspiration, agissant sur un poumon dilaté, produit un *réflexe expiratoire*.

L'exposé ci-dessus se trouve plus près de la vérité ; on peut parler d'un *réflexe inspiratoire* existant normalement (par relâchement bronchique), et d'un *réflexe expiratoire normal* (par contraction bronchique).

Le collapsus provoqué expérimentalement dans un poumon dilaté, met en branle le *réflexe expiratoire* ; dans un poumon collabé, il empêche la production du *réflexe expiratoire normal*. Vice-versa, la dilatation expérimentale par aspiration pleurale, agissant sur un poumon collabé, fait naître le *réflexe inspiratoire*; agissant sur un poumon dilaté, elle est inhibitrice pour le réflexe *inspiratoire*.

5. — LES VARIATIONS DU VOLUME PULMONAIRE INTRINSÈQUES ET EXTRINSÈQUES.

Nous souvenant de la respiration réflexe et de son mécanisme, considérant que c'est par des interventions périphériques, que nous changeons la marche de la respiration — l'arrêtant ou la dirigeant à volonté — nous n'aurons pas de peine à admettre que l'excitant *normal* qui a été paralysé est aussi périphérique (1) et de nature analogue à celle des interventions expérimentales : collapsus pulmonaire comme excitant de l'expiration, dilatation comme excitant de l'inspiration.

Ces variations du volume pulmonaire seraient donc d'origine primairement pulmonaires — par opposition aux variations d'origine extrapulmonaires, résultant des mouvements de la cage thoracique ou des interventions expérimentales.

Des variations primaires autochtones du volume pulmonaire ont été constatées par divers auteurs qui ont étudié les muscles bronchiques et leurs contractions par l'oncographie (ROY et BROWN, BRODIE et DIXON) (2).

---

(1) Voir les arguments de l'origine pulmonaire de la respiration réflexe. Archiv. intern. Pharmacod., 1924 ; Vlaamsch. Gen. Tijds., 1923 ; Ned. Gen. Cong., Maestricht, 1923.

(2) Cfr. HEINZ : Handb. exp. Path. u. Pharmak.

Le relâchement bronchique provoque la dilatation ; la contraction bronchique provoque la rétraction du poumon.

Si nous nous souvenons que le collapsus (artificiel) à son maximum d'effet lors de la dilatation pulmonaire, l'aspiration (artificielle) au contraire lors du collapsus pulmonaire, nous comprenons facilement, dans cette hypothèse, l'effet excitant des interventions pleurales et trachéales.

L'aspiration pleurale (ou l'insufflation trachéale) agissant après l'expiration, provoque la dilatation pulmonaire qui agit au même titre que la dilatation pulmonaire primaire et provoque l'inspiration. Inversément, l'ouverture des cavités pleurales ou l'aspiration trachéale, agissant après l'inspiration, détermine le collapsus qui, comme un collapsus primairement pulmonaire, fait naître l'expiration.

Mais ces mêmes actions n'ont plus le même effet lorsqu'elles interviennent sur un poumon d'un autre temps respiratoire ; comme c'est le cas de l'aspiration pleurale (ou l'insufflation trachéale) lors de l'inspiration, l'ouverture de la plèvre (ou l'aspiration trachéale) lors de l'expiration. Alors, malgré les actions extérieures, les mouvements pulmonaires *primaires* se produisent ; mais sans être suivis du mouvement pulmonaire *d'origine extrinsèque* ; lors de l'ouverture des cavités pleurales, lorsque le poumon est collabé, la sollicitation autochtone pulmonaire inspiratoire naît par un faible degré de dilatation primaire : mais à cause de l'ouverture de la plèvre, le poumon ne suit pas le mouvement thoracique, la sollicitation inspiratoire persiste. Inversément la sollicitation expiratoire persiste à cause de l'aspiration pleurale qui neutralise *le collapsus* primaire.

6. — Variations individuelles.

Ce qui attire fortement l'attention sur la nature réflexe des phénomènes étudiés, c'est le fait de la persistance plus ou moins longue d'un influs — ou l'interruption de l'alternance des influs normaux. Ce qui constitue un caractère bien spécial de cette action réflexe, c'est qu'elle peut être obtenue tantôt par le collapsus, tantôt par l'aspiration pleurale (même après un collapsus, quand déjà l'animal commence à s'asphyxier).

De nouvelles expériences doivent nous expliquer pourquoi ces réflexes cessent ; c'est-à-dire pourquoi la respiration reprend néanmoins.

Mais en dehors de ces considérations, ces faits révèlent cependant une notion spéciale sur laquelle il faut insister ; que c'est tantôt l'un, tantôt l'autre influs qui prédomine et se maintient grâce à l'appui d'une intervention extérieure : l'ouverture pleurale qui dans le premier cas laisse persister l'influs inspirateur lors du collapsus ; l'aspiration qui dans le second cas laisse persister l'influs expirateur lors de

la dilatation ; cela montre que les animaux manifestent avec une plus grande facilité, de façon prépondérante ou l'influs inspiratoire ou l'influs expiratoire ; cela montre qu'il existe des animaux chez qui le réflexe inspiratoire est prépondérant ; d'autres chez qui le réflexe expiratoire est prépondérant ; et si réellement les influs sont en rapport avec l'état bronchique, *nous dirons* : *prépondérance du relâchement bronchique dans le premier cas, de la constriction bronchique dans le second cas.*

Cette différence de l'un à l'autre animal se retrouve d'ailleurs dans le laryngogramme. Nous avons eu la précaution d'inscrire les caractères respiratoires du chien en expérience avant les diverses interventions. L'on peut observer d'emblée cette tendance soit à la fermeture laryngée, soit à l'ouverture laryngée (1) ; c'est en rapport avec cette disposition (2) constitutionnelle que les réactions varient.

Les animaux montrent donc de par leur individualité, une plus ou moins grande constriction bronchique. Cette propriété se laisse poursuivre à travers toute l'expérience et au moment des diverses interventions. Cela paraît une propriété tellement prépondérante de l'animal qu'il est difficile, sinon impossible, de la transformer profondément ou de l'intervertir. Si parfois elle disparaît passagèrement, elle revient rapidement.

§ 4. — L'influence de l'acide carbonique sur les réflexes respiratoires.

L'étude qui précède nous a montré que la respiration réflexe peut se comprendre par l'existence de mouvements réguliers dans les muscles bronchiques ; leur relâchement engendre un réflexe inspiratoire ; leur contraction un réflexe expiratoire. Les excitations nées dans le poumon, sources de ces réflexes, peuvent être considérées comme des excitations primaires. Les interventions expérimentales par lesquelles nous les avons démontrées sont d'ordre physique.

---

(1) Ces animaux d'expériences se trouvent dans un stade d'excitation ; (l'expiration est active). Il est naturel que, à ce moment, l'animal est déjà bien écarté de son économie biologique de l'état de repos. Les divers facteurs qui entrent en ligne lorsqu'on attache le chien, font néanmoins apparaître ces différences qui permettent d'étudier le rôle des muscles bronchiques ; si ces différences apparaissent, cela résulte naturellement d'une constitution qui est aussi individuellement différente.

Remarquons aussi que le laryngogramme, en indiquant que l'expiration s'accompagne de fermeture (active) du larynx, nous montre ce que nous devons penser de l'expiration purement passive de la respiration de repos.

(2) Nous avions été frappé de la grande différence individuelle qui se manifeste dans les phénomènes repiratoires. De même que la maladie, *la Respiration* doit être étudiée dans ses caractères individuels ; et cela est d'autant plus important que la respiration, centre de la vie a des répercussions sur la plupart des organes : ex. le cœur et la circulation.

Ces interventions d'ordre physique ne peuvent pas arrêter définitivement la respiration, de façon primaire.

Chez l'animal à thorax largement ouvert, lorsque la respiration réflexe cesse, la respiration I apparaît. Il est certain que d'autres agents sont à considérer dans l'ordre d'idées qui nous occupent ; il faut songer avant tout à l'acide carbonique.

Nous ne pouvons dans ce travail faire une étude de l'acide carbonique. Nous devons nous limiter aux rapports que ce gaz peut avoir avec le sujet en question.

VARIATIONS FRÉQUENTES DE LA PRESSION TRACHÉALE OU PLEURALE.

L'acide carbonique supprime l'adaptation de la resp ration aux variations fréquentes de la pression trachéale.

Les inspirations sont lentes et prolongées : le laryngogramme s'allonge du côté inspiratoire, et quand l'action du gaz continue, le larynx reste ouvert : l'expiration se produit sans fermeture du larynx (incoordination valvulo-respiratoire) (1).

Ces diverses signes montrent que l'influs inspiratoire est très fort et n'est pas neutralisé aussi facilement par les agents qui normalement produisent son remplacement par l'influs expiratoire (relâchement bronchique).

VARIATIONS MAINTENUES.

L'acide carbonique modifie les réactions.

1° Il supprime la pause respiratoire autant celle qui se produit en expiration (aspiration) que celle qui se produit en inspiration (collapsus).

2° Le collapsus donne rapidement le 3me stade, celui des respirations lente et amples (avec effort expiratoire), laryngogramme large à plateau inspiratoire et expiratoire (fig. VIII).

L'aspiration après collapsus donne des respirations plus fréquentes avec thorax en expiration. Le larynx montre alors le laryngogramme propre de l'intoxication de l'acide carbonique, c'est-à-dire, le maintien à peu près complet de l'ouverture du larynx.

En résumé, sous l'influence de l'acide carbonique :

1° les signes d'un collapsus intense apparaissent très rapidement;

2° les effets normaux de l'aspiration n'apparaissent pas ;

3° la persistance d'un influs est supprimée.

Les deux premiers caractères font supposer que le poumon est en collapsus, déjà avant les interventions sur la pression pleurale.

---

(1) Académie de médecine de Paris, 1923. Le système respiratoire valvulaire et moteur proprement dit.

Ajoutons de suite que les pneumogrammes ne laissent pas apparaître ce collapsus, mais bien au contraire une ouverture thoracique.

Après thoracotomie, aussi on peut parfois observer de visu, la dilatation pulmonaire comme suite de l'inhalation d'acide carbonique.

Le troisième caractère fait supposer au sujet de la persistance

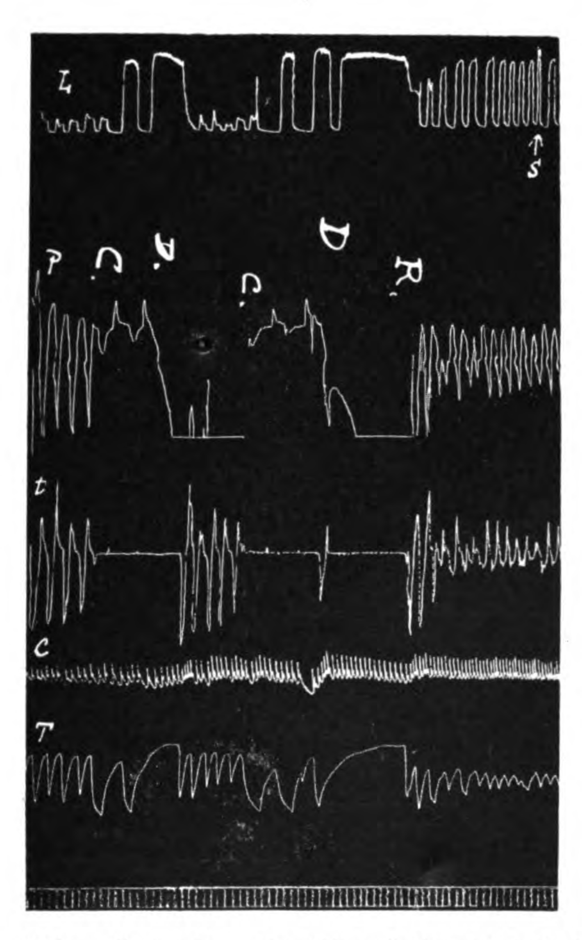


Fig. VIII. — Chien 22 II. — Aussitôt après l'inhalation de CO_2.

de l'un ou l'autre influs, que les animaux qui montrent ce phénomène, disposent d'une certaine résistance à l'accumulation de l'acide carbonique dans les alvéoales, ou que, chez eux cette accumulation se fait lentement.

Par conséquent, de même que les variations fréquentes des pressions trachéales ou pleurales, n'agissent pas par le volume, de même

que les variations maintenues n'agissent pas par le volume, de même l'acide carbonique n'agit pas par le volume.

Bien vraisemblablement ce sont les muscles bronchiques qui sont l'agent des réactions observées. Nous dirons donc :

1° D'une part que les muscles bronchiques donnent, sous l'influence du gaz acide carbonique, les réactions du poumon collabé, alors même que le poumon n'est pas collabé, ou qu'il est même dilaté ; et d'autre part nous retenons le fait — déjà constaté — que les réactions du collapsus ou de l'aspiration pleurale ne sont pas nécessairement proportionnelles au volume (1).

2° Les mécanismes de la respiration réflexe perdent en importance : cela est montré par la :

a) suppression de l'adaptation de la respiration aux variations de pression artificielles ;

b) suppression de la persistance d'un influs.

c) le mécanisme de la respiration I prend le dessus.

Résumé.

1. La respiration réflexe qui a été démontrée par la technique trachéale, peut être produite aussi par une technique analogue agissant par voie pleurale.

2. Son mécanisme repose sur l'existence de réflexes normaux : le réflexe inspiratoire qui trouve son origine dans le relâchement des muscles bronchiques, le réflexe expiratoire qui trouve son origine dans la contraction des muscles bronchiques.

3. Ces réflexes démontrent l'existence des excitants primaires, pulmonaires de la respiration.

4. Le jeu de la contraction bronchique et des excitants primaires peut être influencé par des interventions d'*ordre physique* (variations des pressions pleurales ou trachéales). Ainsi s'expliquent les respirations réflexes expérimentales, et les phénomènes de Breuer-Hering.

5. Par un agent d'ordre chimique, l'acide carbonique alvéolaire on modifie complètement l'organisation de ce mécanisme respiratoire réflexe.

(1) Nous avons fait de longues expériences de pléthysmographie de l'animal total ; ces expériences ont fait ressortir cette même conclusion.

EXPLICATION DES FIGURES.

L : laryngogramme.
A : pneumogramme abdominal.
T : pneumogramme thoracique.
L'inscription se fait sur plan horizontal, transmission par fil.
L'inspiration en descendant, l'expiration en remontant.
t : courbe de la pression trachéale latérale.
C : courbe circulatoire (manomètre de GAD-HEYMANS).
P : pression pleurale inscrite par un tambour de Marey.

Tocco-Tocco, Sull' azione del cloruro di Bario sul cuore di rana, (20 fig.), p. 349. — W. Burridge, Experiments with Thyroid Substance (6 fig), p. 367. — Dott. Vittorio Susanna, Influenza di alcune sostanze simpaticotrope sul glicogeno epatico, p. 379. — Charles W. Edmunds & Ruth P. Stone, The effect of epinephrine upon the number of Blood Cells, (7 fig), p. 391. — Jean La Barre, A propos de la tension superficielle des amers, p. 421. — Jean La Barre, Action des chlorhydrates de cryptopine et de xanthaline sur le cœur isolé de la grenouille et de la tortue, (9 fig.), p. 429. — C. Heymans, Démonstration biologique de la fixation des cations par les globules rouges du lapin, (6 fig.), p. 437). — Luigi Tocco-Tocco, II.—Ricerche farmacologische sul principio attivo della Liquorizia (Glycyrrhiza Glabra, L. Glycyrrhiza α tipica, Reg e Herd) p. 445. — Luigi Tocco-Tocco, E' il principio attivo della liquorizia una sostanza del gruppo delle saponine ?; p. 455 — Luigi Tocco-Tocco, Ricerche farmacologische sulle sostanze insetticide. I. — Il Crisantemo, p. 467. — Hans J. Schmid, Experimentelle Untersuchungen über die Vaguserregbarkeit bei Hyperthermie und im Fieber (3 fig.), p. 483.

Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie, vol. XXIX, fasc. I-II.

LUIGI TOCCO-TOCCO : Sull' avvelenamento per carlina gummifera. — Nota V. — Azione dell'atractilato di K. sull'apparato Cardio-Vascolare e sui Muscoli (2 fig.), p. 1.

ERWIN E. NELSON and GEORGE F. KEIPER Jr : The point of action of certain drugs acting in the periphery. — III. The action of Pilocarpine upon the Smooth Muscle of the Blood Vessels (3 fig. et 2 graph.), p. 11.

Dr. J. KOOPMAN : Studies in morphinism, p. 19.

E. MENEGHETTI : Azione farmacologica del solfuro di antimonio colloidale (1 fig. et 1 graph.), p. 31.

G. CORONEDI - R. SALVADORI : L'industria italiana dell'ittiolo nel trentino (2 fig.), p. 63.

W. KOPACZEWSKI, M. BEM et G. DE CASTRO : Tension superficielle en biologie. — VIII. Tension superficielle des matières médicamenteuses, p. 69.

LUIGI TOCCO-TOCCO : L'azione farmacodinamica della santonina sugli ascaridi. — (Ricerche di farmacologia comparata sugli artropodi e sui vermi), p. 85.

LUIGI TOCCO-TOCCO : Ricerche farmacologiche sulle sostanze insetticide. — 2. La Quassina, p. 109.

C. HEYMANS : Influence de la composition ionique de l'eau de mer sur quelques invertébrés (3 fig.), p. 123.

E. DE SOMER : Recherches sur les excitants primaires de la respiration. — Remarques au sujet de l'Apnée et de la respiration réflexe (1 fig.), p. 141.

E. DE SOMER : Recherches sur les excitants primaires de la respiration réflexe (9 fig.), p. 151.

Les Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie

paraissent par fascicules, avec planches et figures intercalées dans le texte, au fur et à mesure que les travaux parvenus à la rédaction le permettent.

Six fascicules forment un volume d'environ 500 pages.

Prix du volume XXIX : **50** francs pour la Belgique, **80** francs pour l'étranger.

Les auteurs reçoivent 50 tirés à part.

On est prié d'adresser tout ce qui concerne la rédaction à E. GLEY, Paris, rue Monsieur le Prince, 14, ou à J. F. HEYMANS, Gand (Belgique), boulevard de Kerchove, 49.

MAISON D'ÉDITION VANDERPOORTEN ET Cie, RUE DE LA CUILLER, 18, GAND.

ARCHIVES INTERNATIONALES

DE

Pharmacodynamie et de Thérapie

PUBLIÉES PAR

E. GLEY, Paris et J.-F. HEYMANS, Gand

AVEC LA COLLABORATION DE

VOLUME XXIX. FASICULE III-IV.

BRUXELLES
H. LAMERTIN, ÉDITEUR.
58, RUE COUDENBERG

PARIS
O. DOIN, ÉDITEUR
8, PLACE DE L'ODÉON.

1924

Table des matières des volumes antérieurs.

1923, Vol. XXVII. — ARTHUR VAN DESSEL, Répartition du chloroforme dans le sang, p. 1. — EDGARD ZUNZ et ALEXIS DELCORDE, Recherches sur l'action de la codéine sur la digestion de la viande chez le chien, (2 fig.), p. 23. — H. RITZ, Les alcoylarsinates dans la trypanosomiase expérimentale, p. 67. — R. BRUYNOGHE et R. APPELMANS, La neutralisation des bactériophages, p. 81. — R. APPELMANS, Au sujet de la valeur thérapeutique des bactériophages, p. 85. — B. WIKI, Recherches pharmacodynamiques sur les somnifères de la série barbiturique, (3 fig.), p. 117. — DAVID I. MACHT, A pharmacological examination of benzaldehyde and mandelic acid, (9 fig.), p. 163. — DAVID I. MACHT, A contribution to the chemical-pharmacodynamic relationships of atropin and homatropin, (24 fig.), p. 175. — V. E. HENDERSON, On the action of atropine on intestine and urinary bladder, (2 fig.), p. 205. — ANTONIN CLERC et PIERRE NOËL DESCAMPS, La quinine et la quinidine. Leur action comparée sur le cœur de chien *in situ*, (6 fig.), p. 213. — CHAUNCEY D. LEAKE et ALFRED E. KOEHLER, Blood reaction under morphine, (2 fig.), p. 221. — W. BURRIDGE, Experiments with morphine, (7 fig.), p. 231. — W. BURRIDGE, Note on the alcohol problem, (1 fig.), p. 239. — W. BURRIDGE, Observations on antagonisms of excitability, (6 fig.), p. 243. — C. HEYMANS, Le bleu de méthylène, antagoniste des excitants parasympatiques, (7 fig.), p. 257. — VITTORIO SUZANNA, Azione della coffeina sulla frequenza delle pulsazioni cardiache, (5 fig.), p. 265. — MARCEL LE FÈVRE DE ARRIC, De l'action des colloïdes métalliques sur la toxine diphtérique, la staphylotoxine et la staphylolysine, (4 fig.), p. 277. — J. F. HEYMANS et C. HEYMANS, Hyperdéperdition calorique pendant l'hyperthermie par le bleu de méthylène, (6 fig.) p. 319. — GEORGE B. ROTH, Studies on the Autonomic System. I. The Antagonism of the Stimulant Action of Barium Chloride on the Excised Surviving Small Intestine of the Frog (Rana Pipiens) by means of Epinephrin, Pilocarpin and Atropin (6 fig.) p. 333. — W. BURRIDGE, Cardiac spasm and the spasm of anaphylactic shock, a paralell, (3 fig.), p. 347. — W. BURRIDGE, Experiments on the mode of action of Aconite, (9 fig.), p. 353. — LUIGI TOCCO, Contributo sperimentale allo studio dei corpi filanti, p. 363. — E. BARDIER & A. STILLMUNKÈS, La Syncope Andrénalino-chloroformique, (11 fig.), p. 375. — LUIGI TOCCO, Modificazioni strutturali determinate dai cardiocinetici sugli elementi delle miofibrille, (18 fig.), p. 415. — E. ROTHLIN, Recherches expérimentales sur l'Ergotamine, alcaloïde spécifique de l'Ergot de Seigle, (24 fig.), p. 459. — J. G. BRODY and TORALD SOLLMANN, The effect et Quinidin and other Cinchona Alkaloïde on Striped Muscle, (9 fig.), p. 481.

1924, Vol. XXVIII. — PAUL HAUDUROY, Sur la constitution du Bactériophage de d'Hérelle et sur le mécanisme de la lyse, p. 1. — LUIGI TOCCO, Ricerche chimiche e farmacologiche sul principio attivo-glicirizzina della Liquórizia. (Glycyrrhiza glabra *L*—Glycyrrhiza α tipica, *Reg. e Herd*), p. 11. — W. BURRIDGE, Experiments with pilocarpine, (7 fig.), p. 23. — W. BURRIDGE, Experiments with uranium, (4 fig.,) p. 31. — W. BURRIDGE, Experiments on the actions of Ringer's solution on the heart, (10 fig.), p. 37. — C. HEYMANS, La tachycardie et la tachypnée pendant l'hyperthermie par le bleu de méthylène (III pl.), p. 51. — PIETRO-MARIA NICCOLINI, Contributo allo studio farmacologico dell' emetina (Nota III[a]), (3 fig.), p. 61. — EMILE LENZ, Mouvements intestinaux normaux et action péristaltogène des purgatifs antraquinoniques, (XII pl. — 103 fig.), p. 75. — J. WAGEMANS, La recherche des Bactériophages dans la nature, p. 159. — J. WAGEMANS, Sur la constitution des bactériophages et leur neutralisation, p. 181. — H. DEPLA, L'influence des matières colorantes sur les cultures, p. 223. — P. BRUTSAERT, Contribution à l'étude de l'antigène du staphylocoque, p. 235. — A. J. CLARK and LOUIS GROSS, The action of blood on insolated tissues, (9 fig.), p. 243. — W. EASSON BROWN and V. E. HENDERSON, On Ethylene as an Anæsthetic, (4 fig.), p. 257. — LUIGI TOCCO, Sulle modificazioni che si osservano nelle miofibrille sotto l'azione dell' atropina, della pilocarpina e della nicotina (3 fig.), p. 265. — LUIGI TOCCO-TOCCO, Sulle cause che modificano la reazione della strofantina, praticata facendo agire l'acido solforico, nei semi invecchiati, p. 289. — LUIGI BACIALLI e PIETRO-MARIA NICCOLINI, Contributo allo studio dell' azione farmacoterapeutica di alcuni narcotici, ipnotici, e antispasmodici sull' utero, (8 fig.), p. 301. — C. HEYMANS, Influence des ions et de quelques substances pharmacodynamiques sur le cœur d'Aplysia limacina, (13 fig.), p. 337. — LUIGI

LABORATOIRE DE THÉRAPEUTIQUE DE L'UNIVERSITÉ DE BRUXELLES.
DIRECTEUR : PROFESSEUR E. ZUNZ.

L'INTERVENTION DES SUBSTANCES EXCITO-PÉRISTALTIQUES DANS L'ACTION DES ALCALOIDES DE L'OPIUM SUR L'INTESTIN

PAR

JEAN LA BARRE.

I. — INTRODUCTION.

L'action des principaux alcaloïdes de l'opium sur le tonus et les mouvements automatiques de l'intestin isolé de lapin a été l'objet de multiples recherches.

Dès 1908, MAGNUS (1) a signalé un accroissement de l'amplitude des mouvements et du tonus intestinal sous l'influence d'une solution de morphine à 1 pour 4000.

D'après PAL, POPPER et FRANKL (2), les alcaloïdes du groupe du phénanthrène (morphine, thébaïne, codéine) excitent les mouvements pendulaires de l'intestin grêle et renforcent le tonus de cet organe. Au contraire, les alcaloïdes de la série de la benzoylisoquinoline (papavérine, narcotine, narcéine) paralysent les mouvements pendulaires et diminuent le tonus de l'intestin grêle. L'opium et le pantopon agissent sur la couche musculaire, transversale ou circulaire de l'intestin grêle comme la morphine, mais diminuent le tonus de la couche musculaire longitudinale tout en n'entravant pas les mouvements pendulaires. L'action de l'opium s'exerce encore nettement sur l'intestin excité au préalable par la morphine. Cet alcaloïde ne parvient par contre pas à accroître le tonus de l'intestin soumis auparavant à l'action de l'opium. Une solution neutre à 1 % de méconate de soude excite fortement les mouvements intestinaux. Le pantopon privé de codéine augmente l'intensité des mouvements de la couche musculaire circulaire et diminue celle des mouvements de la couche longitudinale. L'opon, c'est-à-dire le pantopon débarrassé de la morphine, entrave les mouvements des deux couches musculaires de l'intestin. La diminution du tonus intestinal prédomine lors de l'action d'un mélange d'une partie de morphine et de deux parties de papavérine. Un mélange d'une partie de papavérine et de trois parties de morphine exerce sur l'intestin une action analogue à celle de l'opium.

OTTO HIRZ (3) a également signalé que la morphine excite les

mouvements péristaltiques chez le lapin et que la papavérine les paralyse dès les petites doses.

Contrairement aux auteurs précédents, MEISSNER (4) pense qu'on ne peut pas séparer les dérivés du phénanthrène de ceux de l'isoquinoline en prenant comme base leur action sur l'intestin isolé de lapin. D'après cet auteur les dérivés du phénanthrène ont une action paralysante, tout comme ceux de l'isoquinoline, mais l'action paralysante est plus intense pour les derniers que pour les premiers. Elle est surtout forte pour la narcotine et la papavérine, moins marquée pour la thébaïne, encore moins accusée pour la morphine et nulle pour la codéine, tout au moins pour ce qui concerne le tonus. Si l'on consulte les tracés publiés par MEISSNER, on fait les constatations suivantes : Les faibles doses de chlorhydrate de morphine (1 /600.000 à 1 /20.000) amènent tout d'abord un léger accroissement de l'amplitude et du tonus qui bientôt redeviennent normaux. Les fortes doses (1 /10.000) diminuent quelque peu la fréquence des mouvements automatîques de l'intestin. Le chlorhydrate de thébaïne diminue, à toutes les doses, la motilité intestinale.

TRENDELENBURG (5) observe que pour une concentration de chlorhydrate de morphine allant de 1 /1000.000 à 1 /10.000, il se produit une excitation du péristaltisme intestinal, même chez l'animal atropinisé au préalable. Il faut porter la dose à 1 /7500 pour avoir une très légère inhibition. Selon TRENDELENBURG, le phosphate de codéine excite les mouvements intestinaux aux doses de 1 /100.000 à 1 /5000.

Le chlorhydrate de thébaine les accroît aux doses supérieures à 1 /200.000 et les paralyse à la dose de 1 /100.000. Le chlorhydrate de narcotine a parfois à la dose de 1 /100.000 une action légèrement excitante.

UHLMANN et ABELIN (6) ont également observé une excitation nette du peristaltisme intestinal par 1 /10.000 de chlorhydrate de morphine. A toutes les doses expérimentées, le pantopon, le pavon et d'autres mélanges d'alcaloïdes de l'opium ont eu des effets paralysants sur l'intestin isolé de lapin. Ces auteurs ont montré que la musculature circulaire de l'intestin grêle est beaucoup plus sensible à l'action des alcaloïdes que la couche longitudinale. En général les deux couches musculaires se comportent de la même façon. Toutefois on peut observer, pour une dose donnée, déjà de l'excitation de la musculature circulaire, alors que la musculature longitudinale est encore paralysée. Ils expliquent de cette façon les constatations rappelées plus haut de PAL, POPPER et FRANKL.

LE FÈVRE DE ARRIC (7) trouve que les doses de 1 /400.000 à 1 /40.000 de chlorhydrate de papavérine font tomber le tonus et diminuent les mouvements péristaltiques.

On sait depuis les travaux de ENRIQUEZ et de HALLION (8), complétés par WEILAND (9), que l'intestin est capable de fournir, in vitro, un extrait péristaltique ou « motiline ».

On s'est déjà préoccupé de rechercher dans quelle mesure un alcaloïde parvient à modifier la production de cette motiline ou la réaction de l'intestin à celle-ci.

ZUNZ et GYÖRGY (10) ont envisagé cette question en étudiant les effets de l'injection sous-cutanée de 4 à 6 milligrammes de chlorhydrate de morphine chez le chien (*). La production des substances excito-péristaltiques diminue dans un premier stade qui s'étend environ jusqu'à la quatrième heure après l'injection de la morphine. On ne parvient plus à déceler de formation de ces composés pendant un second stade qui s'étend jusqu'à environ la 24[me] heure consécutive à l'introduction de l'alcaloide dans l'organisme. Au bout de 24 heures l'intestin a, d'ordinaire, regagné le pouvoir de former les substances excito-motrices. Pendant les quatre premières heures consécutives à l'injection sous-cutanée de morphine, l'intestin réagit de façon moins énergique vis-à-vis de la substance excito-péristaltique formée par une anse intestinale normale que ne le fait un intestin normal ; ensuite, et il en est encore ainsi au bout de 24 heures, l'intestin morphinisé ne réagit plus du tout à la substance excito-péristaltique.

ARAI (11) confirme la diminution de la teneur en choline de l'estomac et de l'intestin grêle chez le chien pendant les 24 heures qui suivent l'injection sous-cutanée de 6 milligrammes de chlorhydrate de morphine. ARAI n'a par contre pas constaté de modifications nettes dans la sensibilité des anses intestinales des chiens normaux ou morphinisés vis-à-vis de l'action des dialysats provenant de l'estomac ou de l'intestin de chiens normaux ou morphinisés. Chez le chat, ARAI n'observe, après l'injection sous-cutanée de cette dose de chlorhydrate de morphine, qu'une légère diminution de la teneur en choline de l'estomac et il doit injecter 20 milligrammes pour constater une diminution marquée de la teneur en choline de l'estomac et de l'intestin grêle.

D'après les recherches de ZUNZ et TYSEBAERT (12), la production des substances excito-péristaltiques et la réaction de l'intestin à celles-ci ne sont pas modifiées par l'injection hypodermique de 0,001 à 0,1 milligramme de sulfate d'atropine chez le chien.

LE FÈVRE DE ARRIC (7) a montré que les anses grêles de chiens, prélevées trois à cinq heures après l'injection de chlorhydrate de papavérine, répondent encore à l'action des substances excito-péristaltiques. La production de la choline diminue nettement chez les animaux qui ont reçu 1 à 20 milligrammes de chlorhydrate de papavérine (par kilogramme d'animal) ; elle paraît au contraire accrue chez ceux auxquels on a injecté 50 à 100 milligrammes de cet alcaloïde.

LE HEUX (13) a démontré la présence de choline dans le liquide de Tyrode resté pendant une demi-heure en contact avec une anse

(*) Par kilogramme d'animal.

intestinale à 32°C. Il croit que la choline représente au moins les 3/4 des substances excito-péristaltiques produites par l'intestin. En une heure l'intestin grêle de lapin peut laisser diffuser plus de 3 milligrammes de choline. Cet auteur considère la présence de cette substance comme une condition indispensable pour l'activité automatique du plexus d'AUERBACH.

LE HEUX et MAGNUS (14) vont jusqu'à admettre que la choline serait l'hormone du péristaltisme intestinal, opinion combattue par CORNEILLE HEYMANS (15).

LE HEUX (16) a observé une réaction différente de l'intestin vis-à-vis du sulfate d'atropine, selon que cet intestin vient d'être retiré de l'animal et possède son pourcentage normal en choline, ou bien qu'on l'a, par des lavages appropriés, privé de la plus grande partie de ce produit. Avant le lavage, l'intestin isolé de lapin réagit presque toujours aux doses faibles et moyennes d'atropine par une diminution du tonus et de l'amplitude des mouvements. Après la décholinisation, les petites doses d'atropine sont sans action sur l'amplitude et le tonus, les doses moyennes produisent une excitation du tonus. Si l'on ajoute de la choline au liquide de Tyrode dans lequel baignent les anses décholinisées, l'addition de doses faibles ou moyennes d'atropine entraîne une diminution immédiate de l'amplitude des mouvements automatiques de l'intestin. L'action essentielle de l'atropine serait, d'après LE HEUX d'exciter, aux doses moyennes, le plexus d'Auerbach. Mais lorsque les anses intestinales renferment des quantités de choline excitant par elle-même ce plexus, les petites doses et parfois les doses moyennes agiraient en sens antagoniste de la choline et diminueraient l'amplitude des mouvements intestinaux. On voit donc que l'action d'un alcaloïde sur l'intestin peut être modifiée par la teneur de la paroi intestinale en choline.

LE HEUX, VON KÜHLEWEIN et ARAI (17) ont poursuivi l'étude de l'influence de la choline dans l'action de diverses substances sur l'intestin et obtenu des résultats des plus importants.

On pouvait dès lors se demander d'une part, si la teneur de l'intestin en choline n'intervient pas dans l'action des divers alcaloïdes de l'opium sur cet organe et, d'autre part, si ces alcaloïdes ne modifient pas la production des substances excito-péristaltiques et la réaction de l'intestin à celles-ci.

Dans ce but nous avons recherché sur l'anse isolée de lapin l'action « in vivo » et « in vitro » de différentes doses des chlorhydrates de morphine, codéine, thébaïne, narcotine, narcéine, cryptopine, xanthaline, de narcophine, d'opon et de pantopon. Avant d'exposer les résultats de ces expériences, nous donnerons quelques indications à propos de la technique que nous avons employée au cours de ces essais.

II. — TECHNIQUE.

A. — Généralités.

Les recherches que nous avons entreprises à propos de l'action des divers alcaloïdes de l'opium sur la motilité intestinale ont été faites chez le lapin.

Tous les animaux en expérience ont été saignés à blanc sous narcose légère. Des anses de 4 centimètres de longueur ont été prélevées dans la première portion de l'intestin grêle (40 à 60 centimètres) soit chez des lapins normaux, soit chez des lapins ayant reçu par voie sous-cutanée trois à quatre heures auparavant différentes doses des alcaloïdes étudiés.

Ces anses ont été soigneusement lavées trois à quatre fois avec du liquide de Tyrode tiède, puis fermées aux deux bouts par des ligatures. Chaque anse en expérience est fixée par une extrémité au fond d'un vase de NEUKIRCH (18) contenant du Tyrode frais, et se trouvant dans un thermostat à 37°C. On attache à l'autre extrémité une des branches d'un levier inscripteur qui enregistre graphiquement les variations du tonus, du rythme et de l'amplitude des anses intestinales. Un barbotage lent d'oxygène part du fond du vase de NEUKIRCH.

Afin de pouvoir comparer les mouvements automatiques des anses prélevées sur des lapins normaux et sur des lapins injectés, nous avons disposé, symétriquement à chacune des extrémités d'un grand cylindre inscripteur, un thermostat contenant deux vases de NEUKIRCH. Nous inscrivons donc en même temps les tracés de quatre anses intestinales : deux normales et deux provenant du lapin en expérience.

Il est indispensable de prendre les tracés d'au moins deux anses normales et deux anses de lapins injectés. En effet, on observe parfois des variations dans l'amplitude et la fréquence des mouvements automatiques pour les diverses anses provenant d'un même lapin normal ou traité par l'un ou l'autre alcaloïde. On ne peut tenir compte que des résultats concordants obtenus de cette manière.

Lorsqu'on étudie l'action d'une dose donnée d'un alcaloïde sur l'intestin, on constate aussi entre diverses anses provenant du même animal (normal ou injecté) des modifications de l'amplitude et de la fréquence des mouvements et, en outre, des variations de l'intensité et de la durée de la réaction tonique.

Il est donc nécessaire de rechercher les effets de chaque dose d'alcaloïde sur au moins deux anses du même lapin. Il en est naturellement de même pour l'étude des diffusats (normaux ou provenant d'animaux injectés), du chlorhydrate de choline et des mélanges de choline et d'alcaloïde.

Les différences de réaction à la même dose du même alcaloïde (atropine) entre les diverses anses provenant du même lapin, ont été bien mises en évidence par LE HEUX, STORM VAN LEEUWEN et VAN DEN BROEKE (19). Ces auteurs et VAN LIDTH DE JEUDE (20) se sont préoccupés d'éviter cet inconvénient.

On peut y parvenir soit en répétant les essais sur un grand nombre d'anses, soit en procédant à divers essais sur la même anse débarrassée par lavage de toute trace de l'alcaloïde étudié en premier lieu.

Cette dernière méthode ne peut pas être employée pour la morphine et les autres alcaloïdes de l'opium dont on ne parvient pas à débarrasser complètement l'intestin par des lavages répétés avec du liquide de Tyrode.

B. — **Préparation des diffusats.**

Afin de nous rendre compte des modalités survenues dans la production des substances excito-péristaltiques après les injections sous-cutanées des alcaloïdes de l'opium, nous avons recherché l'action de différents « diffusats » d'anses intestinales.

Ces « diffusats » sont préparés en prélevant soit sur des lapins normaux (diffusats normaux), soit sur des lapins injectés de morphine ou d'un autre alcaloïde (diffusat morphinisé, etc.) cinquante centimètres environ d'intestin grêle. Après trois ou quatre lavages au Tyrode tiède, cette partie d'intestin liée aux deux bouts est placée dans un vase contenant 250 cm³ de Tyrode frais maintenu à une température de 32° C.

Après trente minutes de séjour dans ce liquide, la diffusion des substances excito-péristaltiques s'est produite de façon suffisante. On enlève alors les portions d'intestin qui plongent dans le Tyrode. Les liquides obtenus constituent respectivement le diffusat de lapin normal et le diffusat de lapin injecté de l'un ou l'autre alcaloïde.

Ces diffusats sont ensuite maintenus dans un thermostat à 37° jusqu'au moment d'être examinés, ce qui ne modifie pas leurs effets pourvu que le séjour à cette température ne dépasse pas deux heures.

C. — **Manœuvres permettant le remplacement du liquide dans lequel baignent les anses.**

Pour essayer l'action des différents diffusats provenant de lapins normaux ou de lapins injectés, on adapte au second tube latéral du récipient de Neukirch une seringue de grande capacité (125 cm³). On retire très doucement au moyen de cette seringue le liquide renfermé dans le récipient jusqu'au moment où la couche de liquide ne dépasse plus que de quelques millimètres l'extrémité supérieure de l'anse.

On introduit alors dans la partie centrale du récipient au moyen d'une grande pipette un volume de diffusat égal au volume du liquide prélevé. On répète cette opération à trois reprises en ayant soin d'éviter qu'à aucun moment l'anse cesse de plonger entièrement dans le liquide et que le volume du liquide ne subisse de différences appréciables.

Ce changement du liquide, répété rapidement à deux reprises successives, ne peut être aisément exécuté qu'à condition qu'une personne se charge de la manœuvre de la seringue, tandis qu'une autre s'occupe de l'introduction du diffusat.

D. — Procédé de décholinisation des anses intestinales.

LE HEUX procède de la façon suivante pour décholiniser les anses intestinales : après leur prélèvement, ces anses sont lavées au liquide de Tyrode tiède, puis placées pendant trois jours dans du sérum de cheval à la glacière. Il renouvelle ce sérum plusieurs fois par jour. Il lave ensuite huit fois les anses au moyen de Tyrode avant de les placer dans l'appareil enregistreur.

LE HEUX considère comme pratiquement débarrassées de leur choline, les anses qui ne réagissent plus à l'action déprimante d'une solution contenant 1/50ième de milligramme d'atropine dans 125 cm^3 de Tyrode.

La méthode de LE HEUX présente quelques inconvénients. Tout d'abord, il est bien difficile de conserver l'anse à décholiniser aseptiquement durant les nombreuses manipulations qui se succèdent pendant trois jours.

Ensuite, le sérum renferme de la choline et peut-être même d'autres substances excito-péristaltiques. En effet, si l'on ajoute 25 cm^3 de sérum de cheval à 100 cm^3 de Tyrode et qu'on plonge une anse intestinale dans ce milieu, le tonus s'élève immédiatement. Le tracé obtenu montre une élévation tonique comparable à celle produite par l'addition de dix milligrammes de chlorhydrate de choline aux 125 cm^3 de liquide de Tyrode entourant une anse normale. Cependant la durée de la réaction tonique est nettement plus longue sous l'influence du sérum que sous celle de la choline.

Enfin le séjour à la glacière n'est pas favorable à la diffusion de la choline hors de la paroi intestinale.

Aussi avons-nous été obligé de modifier la méthode de décholinisation.

Nous nous sommes servis dans ce but de deux dispositifs dont le premier sert au lavage continu de l'intestin grêle et dont le second est destiné à permettre la libre diffusion de la choline en entretenant la vitalité de l'anse entre les périodes de lavage continu.

1° Appareil permettant le lavage continu des anses a décholiniser

Description de l'appareil A.

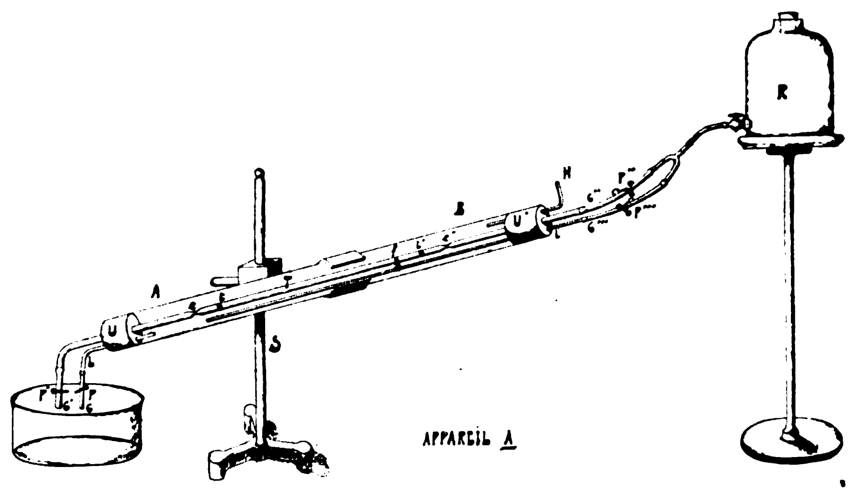


Fig. 1.

Le dispositif se compose : (figure I).

a) d'un réservoir R placé sur un support dont on peut modifier la hauteur ;

b) d'un manchon de verre A-B, d'une longueur de 60 centimètres, d'un diamètre de 2.5 centimètres, fermé à chaque extrémité par un bouchon en caoutchouc (U et U').

Le bouchon U livre passage au tube central T et au tube de décharge L. Le bouchon U' est percé de trois trous qui livrent passage au tube central T, au tube de charge L' et au tube coudé H.

La lumière du tube central T est fermée en *f* par une cloison de verre. Ce tube possède de plus deux étranglements (*e* et *e'*) qui permettent la fixation et la ligature de l'anse à décholiniser. Deux centimètres au-dessus de cette cloison, entre celle-ci et l'étranglement, le tube T est percé d'une série d'orifices *t'*. Un peu au-dessus de l'étranglement inférieur ce tube est percé d'une seconde série d'orifices *t*.

Les tubes T et L' sont en relation avec le réservoir R par des tuyaux en caoutchouc munis de pinces à vis.

Le tube coudé H établit une communication entre le manchon A-B et l'air extérieur.

Les tubes T et L sont en relation en A avec les tuyaux de caoutchouc munis de pinces à vis qui plongent dans les vases V et V'.

Le manchon A-B est maintenu incliné à 45° par l'intermédiaire du support S.

Mode d'emploi de l'appareil.

Le tube central T est muni du bouchon inférieur U traversé lui-même par le tube L. On introduit le tube central T ainsi préparé dans la lumière de l'intestin à décholiniser. On fixe solidement cet intestin sur le tube T à la hauteur des étrangements *e* et *e'*. On place sur le tube central T le bouchon U' armé des tubes L' et H.

On fixe les deux bouchons U et U' sur le manchon A-B. On raccorde les tubes de caoutchouc *c*, *c'*, *c''*, *c'''*, respectivement aux tubes L, T, T, L'. Les tubes *c* et *c'* ont été reliés au préalable au réservoir R, rempli de liquide de Tyrode.

Première manœuvre.

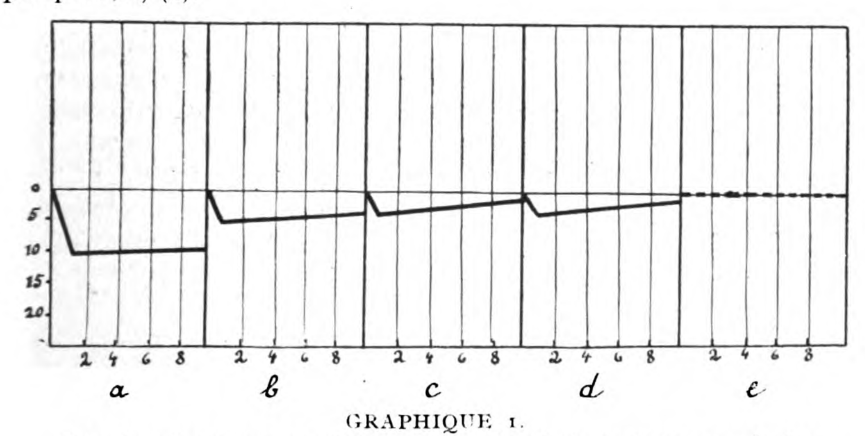
Elle consiste à remplir le manchon A-B en ouvrant la pince P et en fermant après amorçage la pince P''. Grâce au tube coudé H qui permet la sortie de l'air chassé par le liquide, le remplissage du manchon A-B se fait sans difficulté.

Deuxième manœuvre.

Elle consiste à ouvrir les pinces P' et P''. L'obstacle opposé en *f* à la descente du liquide de Tyrode produit un refoulement qui oblige le liquide à sortir du tube T par les trous *t'* pour rentrer ensuite dans ce tube par les trous *t*. De la sorte, l'anse intestinale se trouve complètement irriguée intérieurement et extérieurement et en réglant convenablement le débit du tube central T et du manchon A-B au moyen des pinces à vis P, P', P'', P''', on arrive à obtenir un lavage continu de l'anse à décholiniser.

Ce dispositif permet le lavage facile et constant des anses à décholiniser sans manipulations fréquentes.

Nous avons examiné le mode de réaction de l'intestin lors de l'addition de 0,01 milligramme de sulfate d'atropine au Tyrode entourant des anses lavées pendant des laps de temps différents (1, 2, 3, 4 et 5 heures). Le sulfate d'atropine ajouté au Tyrode entourant les anses normales (125 cm³) produit une dépression tonique très marquée ainsi qu'une diminution légère de l'amplitude (graphique I, a) (1).



GRAPHIQUE 1.

En ordonnée ; tonus en millimètres. En abscisse ; temps en minutes.

(1) Pour évaluer la réaction tonique dans les divers graphiques, nous prenons pour point de départ une ligne passant par le milieu de la hauteur moyenne des mouvements de l'anse. Cette ligne correspond au 0 du graphique I et des graphiques suivants. Chaque fois qu'il se produit une modification du tonus (élévation ou chute) on mesure la distance entre ce zéro et la hauteur moyenne des mouvements de l'intestin au moment considéré. Dans le graphique I par exemple, on observe un abaissement dont l'intensité variable de *a* à *e* est indiquée par la distance plus ou moins grande entre le tracé du tonus et le zéro. La durée de la réaction tonique (positive ou négative) n'est représentée dans les différents graphiques que pendant dix minutes.

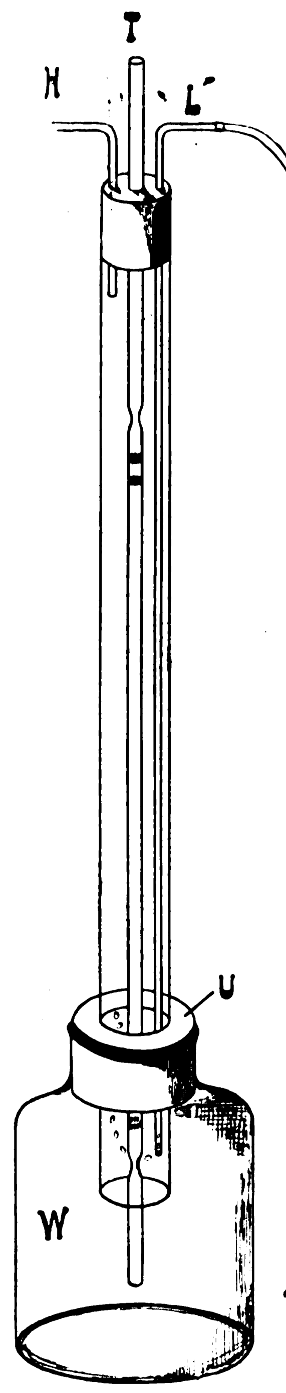


Fig. 2

Après une heure de lavage la dépression tonique provoquée par l'atropine n'est plus, en moyenne, que la moitié de celle observée sur l'anse normale. L'action déprimante de l'atropine s'est encore affaiblie une heure plus tard. Par contre, elle ne paraît guère subir de modifications de la deuxième à la troisième heure de lavage (graphique I, b,c,d.). Les résultats indiquent que la décholinisation est déjà très nette après une heure de lavage et qu'elle ne s'accentue pas dans la suite. Si l'on prolonge le lavage pendant cinq heures ou davantage, les anses grêles ne présentent plus de mouvements suffisants pour pouvoir servir à l'expérimentation (graphique I, e.).

Nous avons supposé que ceci tenait aux circonstances suivantes : le lavage continu enlève la choline qui se trouve à la surface et dans la lumière intestinale, mais il persiste dans la paroi soit de la choline combinée à d'autres substances, soit des composés pouvant donner naissance à de la choline, et, dans les conditions réalisées lors du lavage continu des anses, cette « choline latente » qui est libérée pendant l'activité normale de l'intestin ne peut être enlevée qu'après sa mise en liberté préalable.

2° Appareil permettant la diffusion de la choline hors de la paroi intestinale. (Appareil B).

Afin de débarrasser l'intestin de la «choline latente» nous avons eu recours à un second dispositif qui permet, après avoir lavé l'anse pendant 40 minutes environ, de la remettre dans des conditions telles que cette «choline latente» soit mise en liberté. Pour cela nous enlevons et séparons le manchon A-B du réservoir en détachant les tubes de caoutchouc c et c' (figure A.) Nous vidons complètement le liquide de Tyrode contenu dans le tube

central T en enlevant le tuyau de caout chouc c''' et la pince P'''. Nous vidons ensuite le manchon A-B en enlevant le bouchon U muni de son tube de décharge L.

Le manchon A-B muni des tubes H, T et L' est alors placé verticalement dans un vase W (figure 2) préalablement rempli de liquide de Tyrode et est fixé hermétiquement à l'encolure de celui-ci à l'aide du bouchon U''.

On procède ensuite au remplissage complet du manchon A-B en injectant du liquide de Tyrode au moyen d'une seringue de 100 cm³, reliée au tube L.

Grâce à la présence du tube coudé H qui permet la sortie de l'air chassé par le liquide, le remplissage du manchon A-B se fait aisément. On remplit ensuite à l'aide d'une pipette le tube central T jusqu'au niveau O.

Puis on relie le tube L' par un tube de caoutchouc à une bonbonne d'oxygène, ce qui permet un barbotage continu de ce gaz.

Tout le dispositif est maintenu à une température de 22° C. Cette température permet à la choline de diffuser normalement.

La marche de la décholinisation varie d'un animal à l'autre, de telle sorte qu'on n'obtient pas toujours après le même laps de temps le résultat désiré : intestin presque complètement débarrassé de choline tout en conservant des mouvements d'amplitude appréciables.

Après beaucoup d'essais préliminaires, nous avons constaté qu'on y parvient dans la majorité des cas par un traitement total de trois heures :

Lavage constant pendant 40 minutes dans l'appareil A ;

Séjour de 2 heures dans le dispositif B ;

Lavage continu de 20 minutes dans le premier appareil A.

Parfois le degré de décholinisation est insuffisant au bout de trois heures et, pour obtenir le stade désiré, on est obligé de recourir à un second séjour dans l'appareil permettant la diffusion de la choline hors de la paroi intestinale, puis à un nouveau lavage dans l'appareil A.

Cette façon de procéder ne peut être employée que si l'on dispose d'une longueur suffisante d'intestin pour pouvoir le répartir entre deux appareils de lavage continu. Mais même alors on n'est pas certain d'arriver au but poursuivi, car la teneur en choline n'est pas identique dans les diverses régions de l'intestin grêle, ce qui entraîne des différences dans la durée des lavages nécessaires pour obtenir une décholinisation suffisante.

D'autres fois, on arrive déjà au bout de deux heures et demie de traitement total au stade désiré de décholinisation ; si l'on prolonge alors le lavage des anses, la fréquence et l'amplitude des mouvements décroissent peu à peu et sont bientôt trop minimes pour mettre en évidence des actions pharmacologiques nettes.

En nous basant sur les travaux de LE HEUX (13) nous avons considéré comme « décholinisées » les anses grêles de lapins qui ne réagissaient plus à l'action hypotonisante de 0.001 à 0.01 milligramme de sulfate d'atropine ajoutée aux 125 cm³ de liquide de Tyrode les entourant.

En résumé, nous procédons de la façon suivante :

1° On prélève deux anses intestinales sur lesquelles on examine l'action de 0.01 milligramme de sulfate d'atropine (dépression tonique intense, légère diminution d'amplitude).

2° Le restant de la première portion d'intestin grêle séjourne :

a) 40 minutes dans l'appareil A.
b) 2 heures dans l'appareil B.
c) 20 minutes dans l'appareil A.

3° On prélève deux anses ainsi traitées.

Si les mouvements intestinaux ont une amplitude suffisante, on ajoute 0.01 milligramme de sulfate d'atropine au liquide de Tyrode entourant ces anses. Si cette dose ne modifie pas le tonus et ne diminue pas l'amplitude des mouvements, l'intestin peut être considéré comme pratiquement décholinisé.

Il est préférable de ne pas utiliser les deux portions d'intestin qui se trouvent au contact des ligatures.

III. EFFETS DES DIFFUSATS ET DE LA CHOLINE SUR LES ANSES NORMALES.

Avant de passer à l'étude des modifications produites par les différents alcaloïdes de l'opium sur la motilité des anses intestinales de lapin, il est nécessaire de définir la valeur et les effets sur l'anse normale des divers réactifs de la sensibilité intestinale que nous avons employé, à savoir :

1° les substances excito-péristaltiques contenues dans le diffusat normal ;

2° la solution de chlorhydrate de choline.

A. — Action sur l'anse normale des diffusats intestinaux des lapins normaux.

Nous avons recherché sur 32 anses normales l'accroissement moyen du tonus produit par un diffusat normal.

Il varie entre 7 et 90 millimètres. En prenant la moyenne des divers résultats obtenus, nous arrivons au chiffre de 35 millimètres. Ces fortes variations de l'augmentation du tonus tiennent à divers facteurs. La grosseur des anses grêles diffère notablement suivant le poids des animaux (1 kg. 500 à 2 kg. 500). Les anses intestinales de gros calibre et de surface considérable donnent un diffusat plus riche en substances excitopéristaltiques. Ajoutons à cela les différences individuelles d'intensité de la réaction tonique provoquée par un même diffusat normal sur les anses provenant de divers lapins ou même déjà des diverses régions de l'intestin grêle d'un seul animal.

Le rythme intestinal s'est légèrement ralenti et l'amplitude s'est accrue sous l'influence d'un diffusat normal.

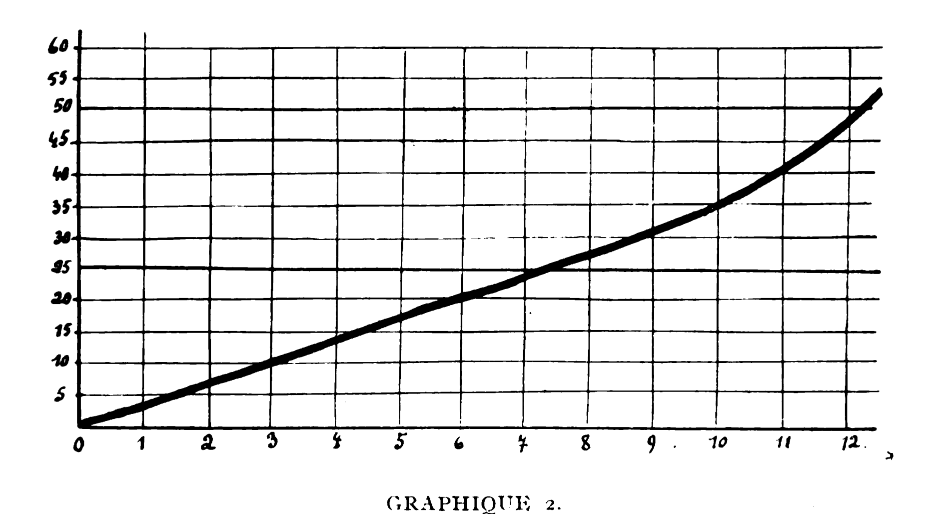
Il est préférable de n'employer que des anses tout à fait fraîches pour essayer la valeur excito-péristaltique des différents diffusats. Nous avons, en effet, remarqué qu'en maintenant pendant 30 minutes dans du Tyrode, à la température de la chambre ou à la glacière, des anses normales liées aux deux bouts, elles réagissent beaucoup moins bien au diffusat normal que les anses fraîchement prélevées à l'animal. Lorsqu'on ne peut se procurer pour chaque expérience des anses recueillies chez l'animal 30 minutes après son sacrifice, on peut éviter l'inconvénient qui vient d'être signalé, en remplaçant toutes les six minutes environ le liquide de Tyrode dans lequel baignent les anses qui attendent d'être employées.

Rappelons, du reste, qu'on doit, pour éprouver la valeur d'un diffusat, opérer sur plusieurs anses normales afin d'établir une moyenne. Même alors les grandes variations individuelles d'une anse à l'autre d'un même lapin rendent souvent très difficile l'appréciation du mode et de l'intensité de réaction de l'intestin. Il en est ainsi, d'ailleurs, non seulement pour les anses normales, mais aussi pour celles des lapins traités par l'un ou l'autre des alcaloïdes de l'opium et mises en contact soit de diffusats normaux, soit de diffusats provenant d'animaux injectés.

B. — Action du chlorhydrate de choline sur les mouvements intestinaux de l'anse normale.

A la dose de 1 milligramme, le chlorhydrate de choline, ajouté directement au liquide de Tyrode (125 cm³) entourant l'anse normale, amène déjà une réaction tonique nette.

Cette réaction augmente graduellement avec l'accroissement de la teneur en chlorhydrate de choline jusqu'à 12 milligrammes, dose que nous n'avons pas dépassée. Le graphique 2 obtenu en prenant pour chaque dose la moyenne des chiffres trouvés le montre nettement.



GRAPHIQUE 2.

En ordonnée : Tonus en millimètres.

En abscisse : Les différentes doses de chlorhydrate de choline ajoutées au liquide de Tyrode entourant les anses normales.

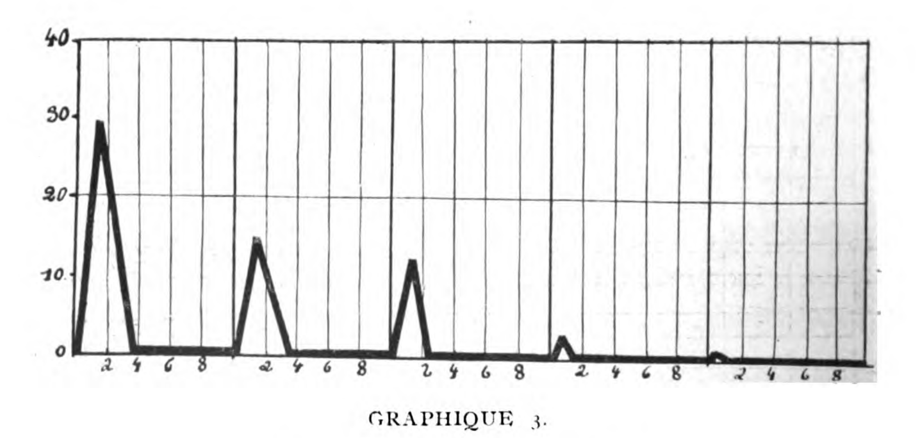
A la dose de 10 milligrammes, le chlorhydrate de choline donne une réaction tonique de 25 à 40 millimètres lorsqu'on le fait agir sur différentes anses intestinales normales. Cette réaction tonique atteint rapidement son maximum, puis diminue et, au bout de 3 à 5 minutes, le tonus est revenu à la normale.

L'amplitude diminue d'abord pour reprendre bientôt et accuser dans la suite un léger accroissement par rapport à sa valeur initiale.

Au moment de l'addition de chlorhydrate de choline au liquide de Tyrode, le rythme se ralentit légèrement.

Nous avons choisi cette quantité (10 milligrammes) comme dose d'épreuve, additionnée « in vitro » au liquide de Tyrode dans lequel plongent les anses intestinales provenant de lapins injectés au moyen de morphine ou d'un autre des accaloïdes envisagés. Nous avons pris la même dose pour préparer les mélanges de choline et d'alcaloïdes dont nous avons étudié l'action sur les anses intestinales de lapins normaux.

Nous avcns également essayé de nous rendre compte de l'action d'additions successives de 10 milligrammes de ch'orhydrate de cho'ine au liquide de Tyrode entourant la même anse intestinale, effectuées aussitôt que le tonus de celle-ci avait repris sa valeur initiale. Dans ces conditions, la réaction tonique devient de plus en plus faible et met de moins en moins de temps pour revenir à la normale. L'élévation du tonus a été quelquefois presque nulle dès la 5[e] addition de 10 milligrammes de chlorhydrate de choline (graphique 3).



GRAPHIQUE 3.

En ordonnée : Tonus en millimètres.
En abscisse : Temps en minutes.

Il semble donc que l'intestin finisse par s'accoutumer au chlorhydrate de choline et même parfois par présenter une indifférence complète pour ce produit.

IV. CARACTÉRISATION DE LA PRÉSENCE DE CHOLINE DANS LES DIFFUSATS NORMAUX.

Nous avons essayé de caractériser la présence de la choline dans les diffusats normaux.

Nous nous sommes servi de la méthode décrite par REID HUNT (21) pour déterminer la quantité de choline présente dans le sérum. Elle consiste essentiellement à extraire la choline, à la transformer en acétylcholine et à doser celle-ci en se servant du cœur isolé de grenouille.

On part d'un cm^3 de diffusat qu'on ajoute à 4 cm^3 d'acétone dans un tube à centrifugation. Après huit à douze heures de repos, on centrifuge la solution. On lave le précipité à deux reprises par 1 cm^3 d'acétone et on le recentrifuge chaque fois de nouveau. On acidifie la solution acétonique vis-à-vis du tournesol par l'acide chlorhydrique. On évapore sous le vide à 50°. On extrait le résidu par l'éther absolu, puis on centrifuge; on pipette la couche éthérée, puis on l'évapore. Le nouveau résidu obtenu est additionné d'un mélange de 0,9 cm^3 d'acétone et de 0,1 cm^3 d'alcool absolu. On évapore cette solution sous pression réduite dans un tube à sceller. On ajoute au résidu quelques gouttes de chlorure d'acétyle. On scelle le tube et on chauffe au bain-marie à 100°C pendant 4 heures. Après ce laps de temps on ouvre le tube et on le laisse dans le même bain-marie pendant 45 minutes pour chasser les vapeurs de chlorure d'acétyle en excès.

Le résidu ainsi obtenu contient l'acétylcholine recherchée.

Nous avons ensuite éprouvé à l'appareil de STRAUB (22) les effets de cette acétylcholine sur le cœur isolé de grenouille.

Nous avons recueilli de la sorte des tracés similaires aux tracés témoins obtenus en opérant avec une solution de chlorhydrate d'acétylcholine de titre connu. Les figures 3 et 4 prouvent qu'un cm^3 de diffusat contient une quantité de choline suffisante pour diminuer l'amplitude des battements du cœur isolé de grenouille et même amener parfois un arrêt non définitif de ce dernier. En général l'amplitude des battements commence à s'accentuer au bout de cinq minutes et revient à la normale après 10 minutes.

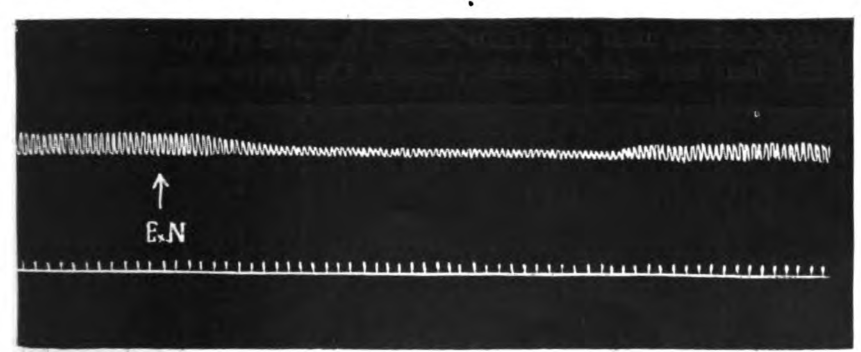


Figure 3. — Tracé ventriculaire pendant l'action sur le cœur de grenouille d'une solution de RINGER contenant l'acétylcholine extraite d'un cm^3 de diffusat normal (ExN). Temps indiqué toutes les 6 secondes.

Lorsqu'il s'est produit un arrêt du cœur, les battements peuvent reprendre selon deux modalités différentes. Tantôt leur amplitude est

d'abord très faible et revient peu à peu à la normale, tandis que le rythme est régulier dès le début de la reprise de l'activité cardiaque. D'autres fois on voit brusquement survenir des contractions ou des groupes de contractions d'amplitude normale séparés par des périodes de repos dont la durée va en diminuant, et ce n'est qu'après un laps de temps relativement long que le rythme est redevenu normal (figure 4).

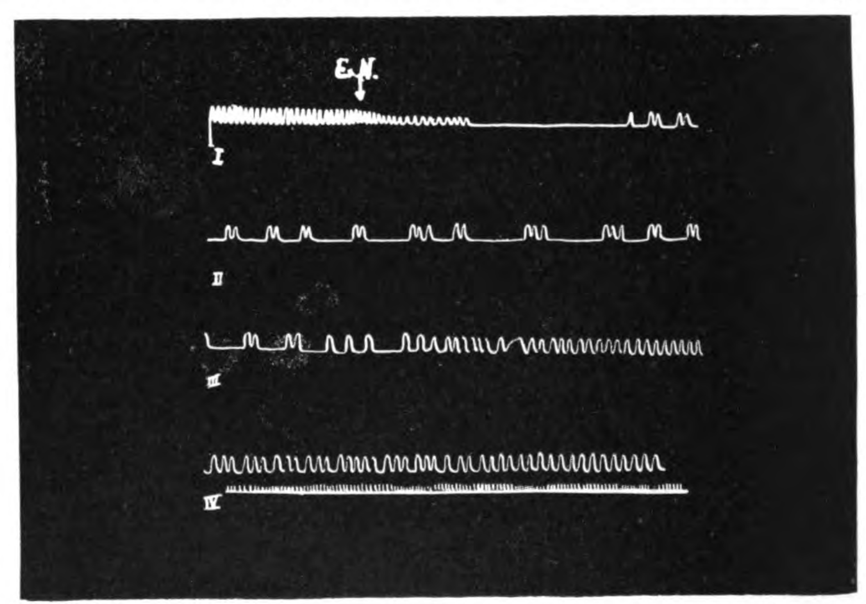


Figure 4. — Tracé ventriculaire pendant l'action sur le cœur de grenouille d'une solution de RINGER contenant l'acétylcholine extraite d'un cm³ de diffusat normal (ExN). Temps indiqué toutes les secondes.

Si l'on part de quantités plus fortes de diffusat (4 cm³ ou davantage), on obtient le plus souvent un arrêt définitif du cœur (figure 5). Or cet arrêt se produit pour 1/100.000 à 2/100.000 de chlorhydrate d'acétylcholine, ainsi que REID HUNT l'a établi et que nous l'avons vérifié dans une série d'essais témoins. On arrive ainsi à constater

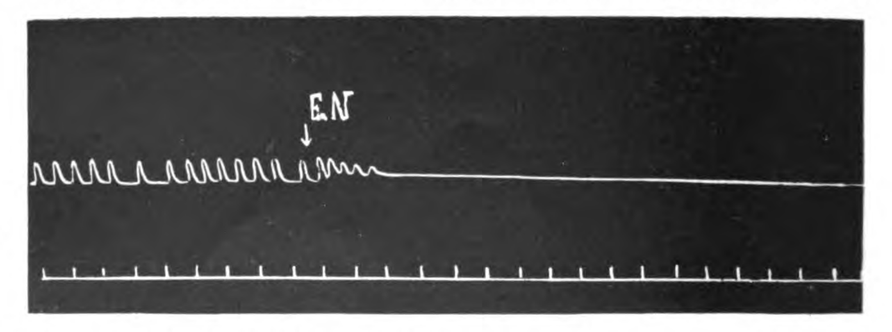


Figure 5. — Tracé ventriculaire pendant l'action sur le cœur de grenouille d'une solution de RINGER contenant l'acétylcholine extraite de 4 cm³ de diffusat normal (ExN). Temps indiqué toutes les 6 secondes.

que la quantité d'acétylcholine renfermée dans 125 cm³ de diffusat correspond en moyenne à une teneur de 3,90 milligrammes, soit 2,34 milligrammes de choline.

V. MARCHE GÉNÉRALE SUIVIE POUR L'ÉTUDE DE CHACUN DES ALCALOIDES OU MÉLANGES D'ALCALOIDES ENVISAGÉS.

Nous examinerons successsivement pour chacun des produits étudiés l'action « in vitro », puis l'action « in vivo ».

Les essais « in vitro » comprennent tout d'abord :

1° l'action de diverses doses de l'alcaloïde envisagé sur le tonus, le rythme et l'amplitude des anses normales.

Afin de voir si l'action de l'alcaloïde est influencée par les substances excito-péristaltiques, nous recherchons ensuite l'action sur des anses normales de diverses doses de ce produit additionnées ;

2° soit à un diffusat normal ;

3° soit à du liquide de Tyrode cholinisé, c'est-à-dire renfermant 10 milligrammes de chlorhydrate de choline par 125 cm³.

4° Dans ce même but, nous préparons des mélanges de 10 milligrammes de chlorhydrate de choline et de différentes doses de l'alcaloïde étudié. Nous comparons ensuite la réaction produite par ces différents mélanges et par le chlorhydrate de choline seul.

5° Nous laissons pendant dix minutes des anses normales dans du Tyrode contenant diverses doses de l'alcaloïde envisagé et nous recherchons l'action du chlorhydrate de choline au bout de ce laps de temps ;

6° Enfin nous examinons comment se comportent les anses décholinisées vis-à-vis de diverses doses de l'alcaloïde étudié.

Les essais « in vivo » sont faits en prélevant des anses intestinales de lapins ayant reçu 3 à 4 heures auparavant des doses variables de l'alcaloïde ou du mélange d'alcaloïdes étudié.

1° On compare l'allure de la motilité (rythme et amplitude) de ces anses et des anses normales;

2° On recherche la sensibilité au diffusat normal des anses des lapins injectés.

3° On prépare ensuite des diffusats en partant des intestins des lapins injectés et l'on étudie l'action de chacun de ces diffusats : sur des anses normales.

4° Enfin on observe l'action du chlorhydrate de choline sur les anses provenant de lapins traités.

VI. ACTION DU CHLORHYDRATE DE MORPHINE SUR LES MOUVEMENTS INTESTINAUX.

A. — Première série d'expériences.

ACTION DU CHLORYDRATE DE MORPHINE « IN VITRO ».

1° *Action du chlorydrate de morphine directement ajouté au Tyrode entourant l'anse normale.*

Lorsqu'on ajoute au Tyrode dans lequel baigne une anse intestinale normale des doses de chlorhydrate de morphine allant de 0.05 mgr. à 60 milligrammes, on constate des réactions toniques différentes suivant les doses employées (graphique A, tableau I) (1):

a) Action de 0,5 milligramme de chlorhydrate de morphine dissous dans 125 cm³ de liquide de Tyrode.

A cette dose, le chlorhydrate de morphine n'a produit aucune modification du tonus, du rythme et de l'amplitude pour les différentes anses intestinales normales.

b) Action de 1 milligramme :

Légère excitation tonique de l'anse normale.

Rythme et amplitude non modifiés.

c) Action de 5 milligrammes : (figure 6*a*).

Excitation plus notable du tonus.

Rythme inchangé.

Amplitude augmentée de 3 à 5 millimètres.

d) Action de 10 milligrammes : (figure 6*b*).

Excitation tonique très accusée ; maximum de cette série d'expériences

Rythme non modifié.

Amplitude augmentée de moitié.

e) Action de 15 milligrammes : (figure 6*c*).

Excitation tonique moins forte.

Rythme non modifié.

Amplitude fortement accrue.

f) Action de 20 milligrammes :

A cette dose, l'action tonique diminue encore.

Le rythme reste inchangé.

L'amplitude diminue de 1 à 2 millimètres.

g) Action de 40 milligrammes :

A cette dose, l'action tonique est devenue presque nulle.

Le rythme diminue en moyenne de 3 mouvements péristaltiques en deux minutes.

L'amplitude décroît également de 4 millimètres.

h) Action de 60 milligrammes :

A cette dose, le chlorhydrate de morphine produit une dépression tonique assez marquée (15 millimètres en moyenne).

Le rythme diminue de 5 mouvements péristaltiques en 2 minutes.

L'amplitude décroît de 4 millimètres.

---

(1) Les graphiques A à M se trouvent à la fin du présent travail.

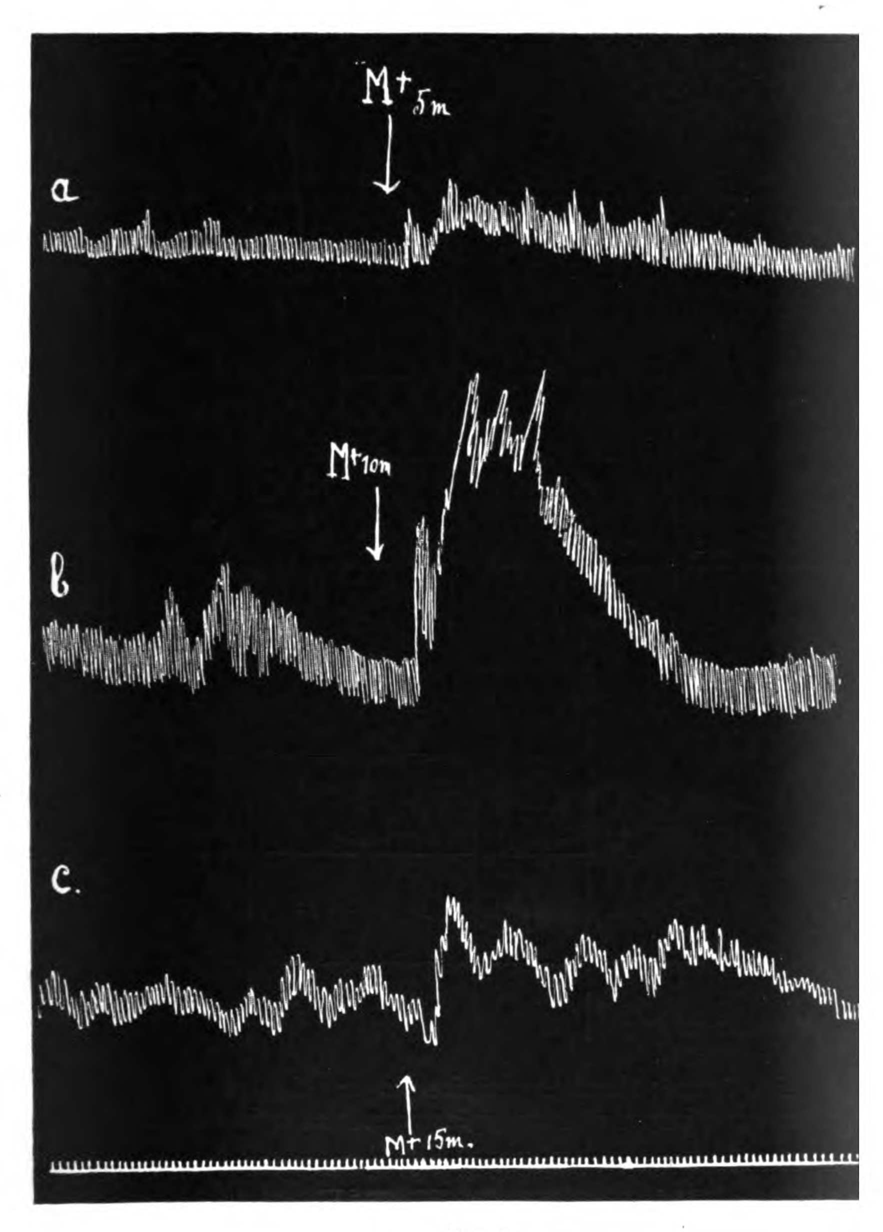


Fig. 6.

***Figure* 6.** — **Mouvements de trois anses intestinales de lapins normaux. On ajou en *a* : 5 milligrammes de chlorhydrate de morphine ; en *b* : 10 milligrammes c chlorhydrate de morphine ; en *c* : 15 milligrammes de chlorhydrate de morphin Temps indiqué toutes les 6 secondes.**

Le tableau 1 montre les modifications du rythme et de l'amplitude des anses de lapins normaux, plongées dans du liquide de Tyrode auquel on additionne 0,5 à 60 milligrammes de chlorhydrate de morphine.

TABLEAU I. (1)

	Avant et après l'addition de 0,5 à 60 milligrammes.											
	0.5 mmg.		1 mmg.		5 mmg.		10 mmg.		15 mmg.		20 mmg.	
	Av[t]	Après	Av[t]	Après	Av[t]	Après	Av[t]	Après	Av[t]	Après	Av[t]	Après
Rythme	32	32	29	29	32	32	33	33	34	34	30	30
Amplitude	9	9	8	8	5	9	8	12	4	11	10	8

	40 mmg.		60 mmg.	
	Avant	Après	Avant	Après
Rythme	34	31	32	27
Amplitude	9	6	7	3

En résumé : l'action produite par le chlorhydrate de morphine sur les anses intestinales de lapins normaux est la suivante :

Le tonus croit graduellement jusqu'aux doses de 10 à 15 milligrammes, puis accuse des augmentations toniques de moins en moins accentuées aux doses de 20 à 40 milligrammes. Le tonus descend parfois en dessous de la normale pour la dose de 60 milligrammes.

(1) Les chiffres mentionnés pour *le rythme* représentent le nombre de mouvements péristaltiques des anses normales pendant 2 minutes. Les chiffres renseignés pour l'amplitude indiquent en millimètres l'amplitude moyenne de ces mouvements péristaltiques.

Le rythme n'est pas modifié, sauf pour les doses de 40 à 60 milligrammes qui amènent un léger ralentissement.

L'amplitude est augmentée pour les doses de 5 à 15 milligrammes, diminuée pour celles de 20 à 60 milligrammes.

2° *Action du chlorhydrate de morphine sur des anses intestinales normales plongeant depuis dix minutes dans un diffusat normal.*

Si l'on maintient au contact d'anses normales un diffusat normal, puis que 10 minute plus tard (laps de temps au bout duquel le tonus est revenu à son point initial) on y ajoute 0.5, 1, 5, 10, 15, ou 30 milligrammes de chlorhydrate de morphine, il se produit (graphique C), des réactions toniques analogues à celles obtenues en faisant agir les mêmes doses d'alcaloïde sur une anse normale plongée dans du liquide de Tyrode (graphique A).

L'intensité de la réaction est accrue pour les doses de 5 et de 15 milligrammes. Le retour du tonus à la valeur initiale se produit parfois plus vite pour les anses restées dix minutes en contact avec un diffusat normal. Pourtant les anses mises au contact de 15 milligrammes n'étaient pas revenues au tonus initial après 12 minutes. On n'observe pas de réaction tonique après l'addition soit de 0.5, soit de 60 milligrammes de chlorhydrate de morphine.

Le tableau II indique dans la colonne *a* le rythme et l'amplitude dix minutes après la mise en contact des anses avec du diffusat normal, dans la colonne *a'* le rythme et l'amplitude après l'addition des différentes doses d'alcaloïde.

TABLEAU II.

QUANTITÉS DE CHLORHYDRATE DE MORPHINE AJOUTÉES :

	0,5 mmg.		1 mmg.		5 mmg.		10 mmg.		15 mmg.		30 mmg.		60 mmg.	
	a	a'	a	a'	a	a'	a	a'	a	a'	a	a'	a	a'
Rythme	34	34	34	34	34	34	33	33	34	34	35	35	32	32
Amplitude	13	13	8	13	15	15	12	12	11	11	6	4	6	3

Le rythme n'est pas modifié.

L'amplitude est accrue pour un milligramme, diminuée pour 30 et 60 milligrammes.

Dans l'ensemble, ces modifications ne diffèrent guère de celles observées sur des anses examinées aussitôt après leur prélèvement.

3° *Action du chlorhydrate de morphine sur des anses normales restées pendant dix minutes au contact de Tyrode cholinisé.*

Si l'on maintient des anses normales dans 125 cm³ de Tyrode contenant 10 milligrammes de chlorhydrate de choline, puis que dix minutes plus tard (laps de temps au bout duquel le tonus a repris sa valeur initiale), on y ajoute 0,5, 1, 4, 12, 30 ou 60 milligrammes de chlorhydrate de morphine (graphique E), on obtient des réactions dont l'allure générale est analogue à celle obtenue en faisant agir les mêmes doses d'alcaloïde sur une anse normale (graphique A), ou sur une anse mise dix minutes au contact d'un diffusat normal (graphique C).

Pourtant, pour les anses se trouvant depuis dix minutes dans le Tyrode cholinisé, un milligramme de chlorhydrate de morphine est resté sans action tonique alors qu'on a observé une légère réaction dans les deux autres cas (graphiques A et C). De plus, pour les anses impressionnées par le chlorhydrate de choline, l'élévation tonique maxima se produit de plus en plus lentement pour les doses de 4, 12 ou 30 milligrammes de chlorhydrate de morphine. Le retour du tonus à son point initial n'est pas effectué après 25 minutes pour les doses de 4 et 12 milligrammes. Pour la dose de 30 milligrammes le tonus commence à descendre après 6 minutes ; cependant 25 minutes plus tard, il n'a pas repris sa valeur normale. L'addition au Tyrode cholinisé de 60 milligrammes de morphine a produit une dépression tonique.

Le rythme n'a pas changé.

L'amplitude ne s'est pas modifiée pour les doses de 1, 4 et 12 milligrammes. Elle s'est trouvée nettement diminuée pour les doses de 30 et 60 milligrammes de chlorhydrate de morphine.

En somme, les anses impressionnées par la choline réagissent de façon analogue aux anses normales lorsqu'on ajoute au Tyrode des doses de 4 à 30 milligrammes de chlorhydrate de morphine, mais la durée de la réaction tonique est considérablement accrue.

4° *Action sur l'anse normale de mélanges de chlorhydrate de choline et de chlorhydrate de morphine préparés depuis dix minutes.*

Nous avons préparé une série de mélanges renfermant, dans trois cm³ de liquide de Tyrode, 10 milligrammes de chlorhydrate de choline et une quantité variable (0,5 à 60 milligrammes) de chlorhydrate de morphine. Nous avons laissé ces mélanges à la température de la chambre pendant dix minutes, puis nous avons comparé leur action à celle de la même quantité de chlorhydrate de choline dissoute dans trois cm³ de Tyrode.

Dans cette série d'expériences, l'addition de 10 milligrammes de chlorhydrate de choline au liquide de Tyrode dans lequel baignent les anses intestinales normales, donne une élévation tonique variant entre 25 et 30 millimètres et persistant pendant trois minutes (1).

L'addition de 0,5 à 5 milligrammes de chlorhydrate de morphine à 10 milligrammes de chlorhydrate de choline ne modifie pas l'intensité de la réaction tonique, mais, à partir d'un milligramme d'alcaloïde, la durée de cette réaction est accrue; l'anse ne revient à son tonus initial qu'au bout de plus de 4 minutes en moyenne lorsqu'on ajoute 5 milligrammes de chlorhydrate de morphine au liquide de Tyrode, au bout de plus de 8 minutes quand on a ajouté 10 milligrammes (graphique G, fig. 7*a*).

Lorsque la dose de morphine atteint dans le mélange 10 à 40 milligrammes, l'élévation du tonus s'accentue, et ceci d'autant plus que la quantité d'alcaloïde est plus considérable. La réaction tonique n'est pas achevée au bout de 10 minutes. La dose de 60 milligrammes de chlorhydrate de morphine a provoqué une réaction tonique un peu plus accentuée que celle produite par la choline seule, bien que cette dose de morphine amène par elle-même une réaction hypotonique.

L'élévation maxima du tonus se maintient pendant 2 minutes pour les anses plongées dans du Tyrode additionné d'un mélange de 10 milligrammes de choline et de 40 milligrammes de morphine, alors que pour les mélanges en-dessous de 10 milligrammes de morphine et au-dessus de 40 milligrammes, le tonus parvenu à son maximum redescend aussitôt.

Le rythme et l'amplitude ne sont pas sensiblement modifiés par les mélanges de morphine et de choline.

Si l'on compare les graphiques A et G, on constate que le renforcement de l'action tonique de la choline augmente avec l'action propre des doses de morphine de 1 à 10 milligrammes, puis s'accentue encore pour les doses plus élevées de cet alcaloïde, bien que la morphine n'agisse guère à celles-ci.

Tout au moins pour les mélanges renfermant 10 à 40 milligrammes de morphine, l'effet tonique est de loin supérieur à la somme algébrique des effets des deux constituants.

Si l'on compare le mélange de 5 milligrammes de morphine et 10 milligrammes de choline à celui de 20 milligrammes de morphine et 10 milligrammes de choline, on constate que ce dernier a un effet tonique incomparablement supérieur au premier, bien que ces doses de morphine, employées seules, donnent des réactions toniques à peu près identiques.

La dose de 40 milligrammes de chlorhydrate de morphine n'a exercé pratiquement plus d'effet excitateur sur le tonus et pourtant le mélange de cette même quantité d'alcaloïde à 10 milligrammes de chlorhydrate de choline a eu une action tonique plus considérable que le chlorhydrate de choline seul.

5° *Action du chlorhydrate de choline sur les anses normales restées pendant* 10 *minutes dans du Tyrode contenant du chlorhydrate de morphine.*

On pouvait se demander si l'action excitatrice de la choline sur le tonus des anses intestinales était aussi renforcée si l'on faisait agir

(1) La ligne pointillée indique, dans les graphiques G, H, I, J, la réaction tonique moyenne des anses normales lors de l'addition de 10 milligrammes de chlorhydrate de choline ; celle-ci varie quelque peu d'une série d'expériences à l'autre.

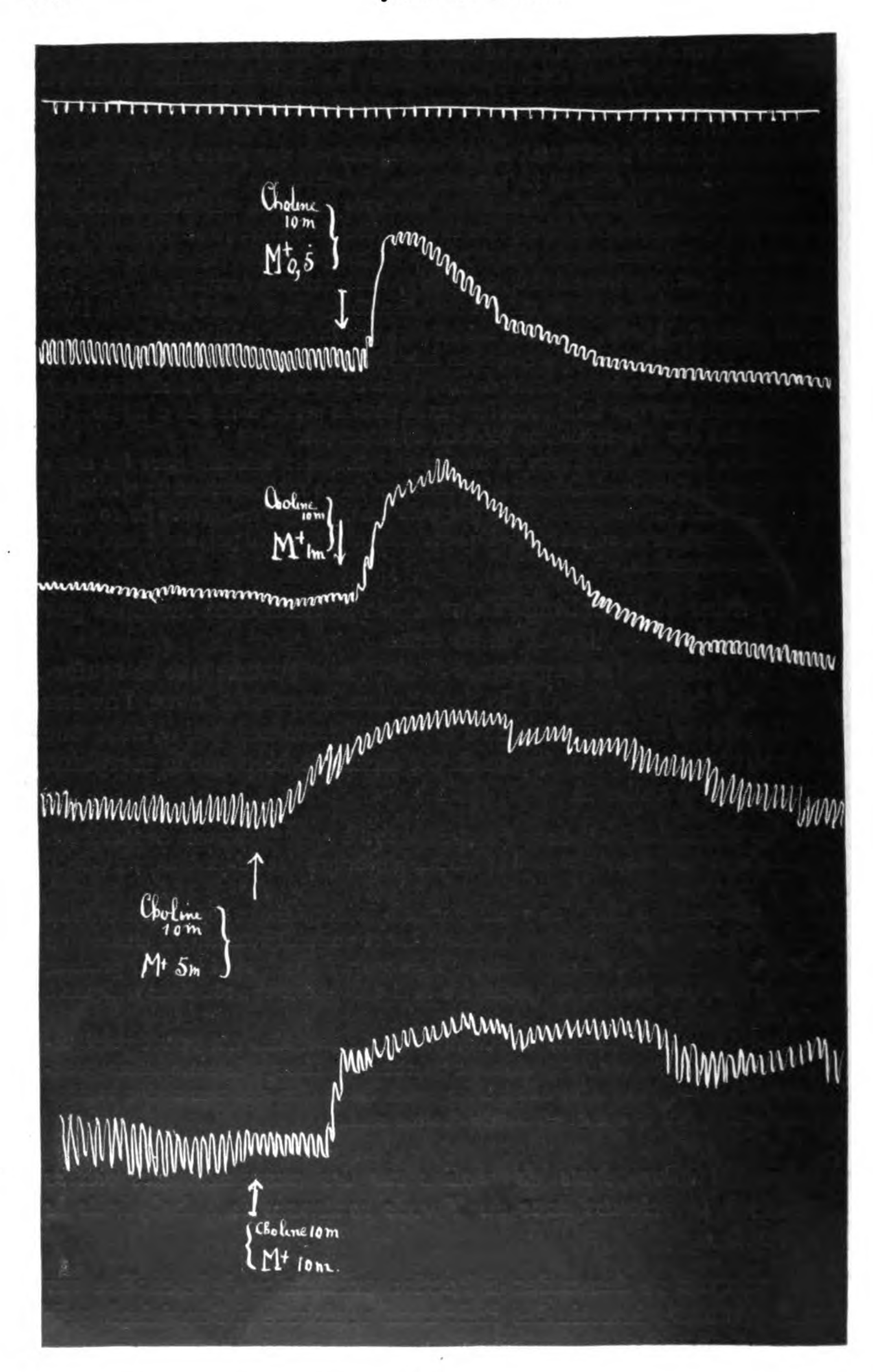


Fig. 7a.

Figure 7a. — Mouvements d'anses intestinales de lapins normaux. Addition au liquide de Tyrode de différents mélanges contenant 10 milligrammes de chlorhydrate de choline et une dose variable de chlorhydrate de morphine (0,5 à 10 milligrammes). Temps indiqué toutes les 6 secondes.

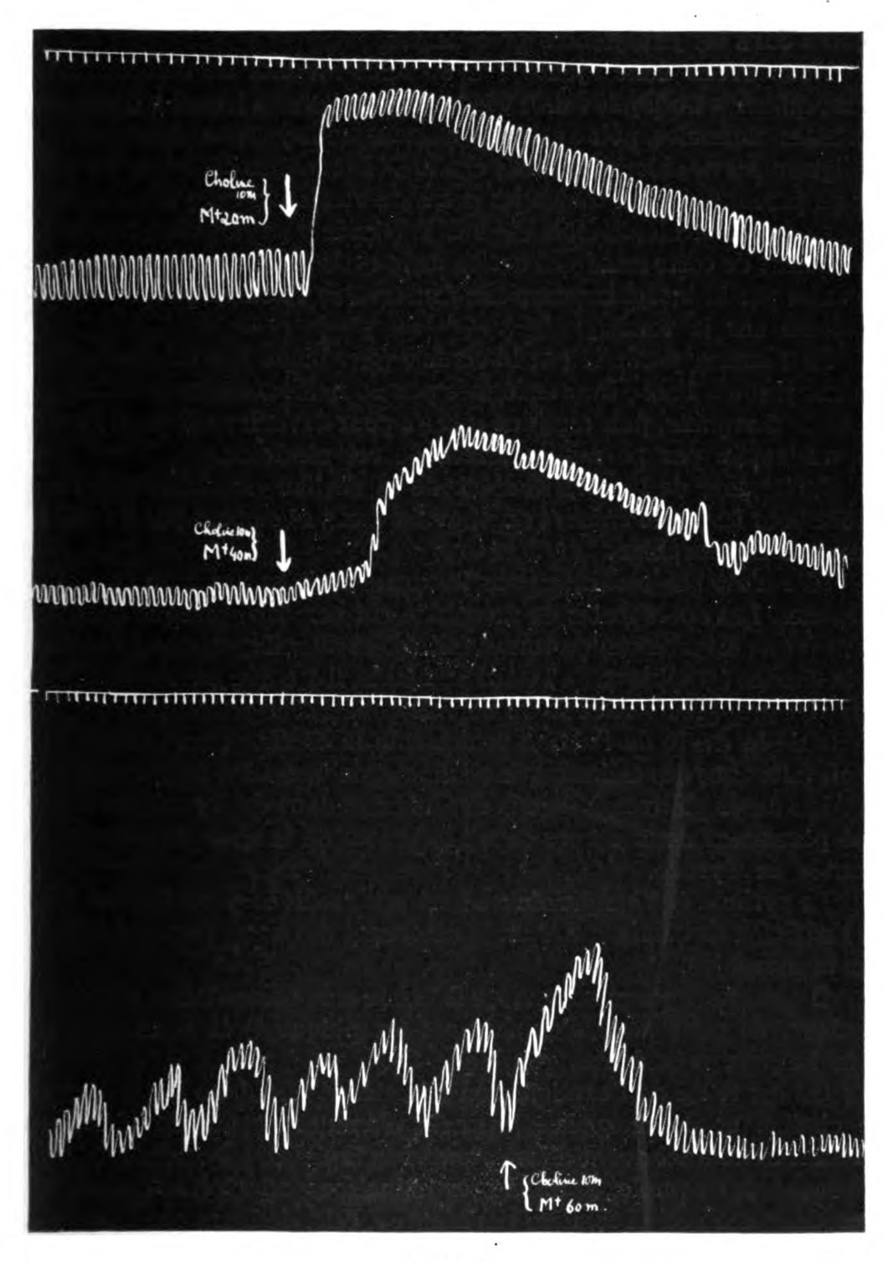


Fig. 7b.

Figure 7b. — Mouvements d'anses intestinales de lapins normaux. Addition au liquide de Tyrode de différents mélanges contenant 10 milligrammes de chlorhydrate de choline et une dose variable de chlorhydrate de morphine (40 à 60 milligrammes). Temps indiqué toutes les 6 secondes.

ce produit quelque temps après la morphine et non simultanément comme dans les expériences précédentes.

Nous avons donc ajouté 1 à 60 milligrammes de chlorhydrate de morphine à du liquide de Tyrode (125 cm^3) dans lequel baignaient des anses normales, puis après 10 minutes nous y avons introduit 10 milligrammes de chlorhydrate de choline. Nous avons choisi ce laps de temps parce que, pour toutes les doses de morphine essayées, l'action propre de cet alcaloïde était alors déjà terminée depuis cinq minutes. On obtient de cette manière l'action de la choline sur des anses impressionnées par la morphine sans faire intervenir l'action propre de cet alcaloïde sur le tonus.

La réaction produite par la choline (graphique I) croît graduellement jusqu'à l'anse impressionnée par 10 milligrammes de chlorhydrate de morphine, puis diminue ensuite pour devenir nulle pour l'anse impressionnée par 40 milligrammes de cet alcaloïde.

L'intensité de l'action tonique de la choline est nettement renforcée pour les anses traitées auparavant par 5 et surtout par 10 milligrammes de morphine.

Elle n'est pas modifiée pour les anses traitées par 1 ou 15 milligrammes. Les doses fortes de morphine ont empêché presque entièrement (20 milligrammes) ou tout à fait (40 et 60 milligrammes) l'action de la choline (graphique I). Dans l'ensemble, il y a une grande analogie entre les graphiques A et I. On ne voit pas ici d'augmentation appréciable de la durée de l'action tonique de la choline comme dans les essais faits avec des mélanges de choline et de morphine (graphique G).

Les anses plongeant depuis dix minutes dans du Tyrode morphinisé paraissent donc encore sous l'influence de la dose de morphine ajoutée au Tyrode.

Le rythme et l'amplitude ne sont pas modifiés sensiblement lors de l'addition de choline au Tyrode entourant des anses impressionnées par la morphine.

Il semble à première vue qu'il existe une discordance entre les résultats de cette série d'expériences (graphique I) et ceux obtenus dans la série précédente (graphique G).

On est tenté de l'expliquer en admettant que dans les mélanges de choline et de morphine préparés d'avance et gardés plusieurs minutes en contact avant d'être ajoutés au liquide de Tyrode, ont pris naissance des complexes ou des combinaisons relativement stables, possédant une action tonique supérieure à celle de leurs constituants.

Pour vérifier cette hypothèse, nous avons institué des expériences de contrôle qui consistent à comparer l'action tonique d'un mélange de choline-morphine laissé en contact pendant 10 minutes, à celle produite par l'addition directe des mêmes doses de choline et de morphine ajoutées au même moment au moyen de deux pipettes au liquide de Tyrode entourant l'anse.

6° *Action sur l'anse normale de l'addition simultanée de chlorhydrate de choline et de chlorhydrate de morphine.*

Nous avons préparé une série de mélanges renfermant, dans trois centimètres cubes de liquide de Tyrode, 10 milligrammes de chlorhydrate de choline et 5, 10, 15 ou 20 milligrammes de chlorhydrate de morphine. Nous avons laissé ces mélanges à la température de la chambre pendant dix minutes, puis nous avons comparé leur action à celle de l'addition des mêmes doses de chlorhydrate de choline (10 milligrammes) et de chlorhydrate de morphine (5, 10, 15 ou 20 milligrammes) ajoutées séparément au moyen de deux pipettes au Tyrode dans lequel baignent les anses normales.

L'élévation tonique produite par l'addition simultanée de ces produits est moitié moindre que celle obtenue en ajoutant le mélange préparé depuis dix minutes (Figure 8, *a* et *b*).

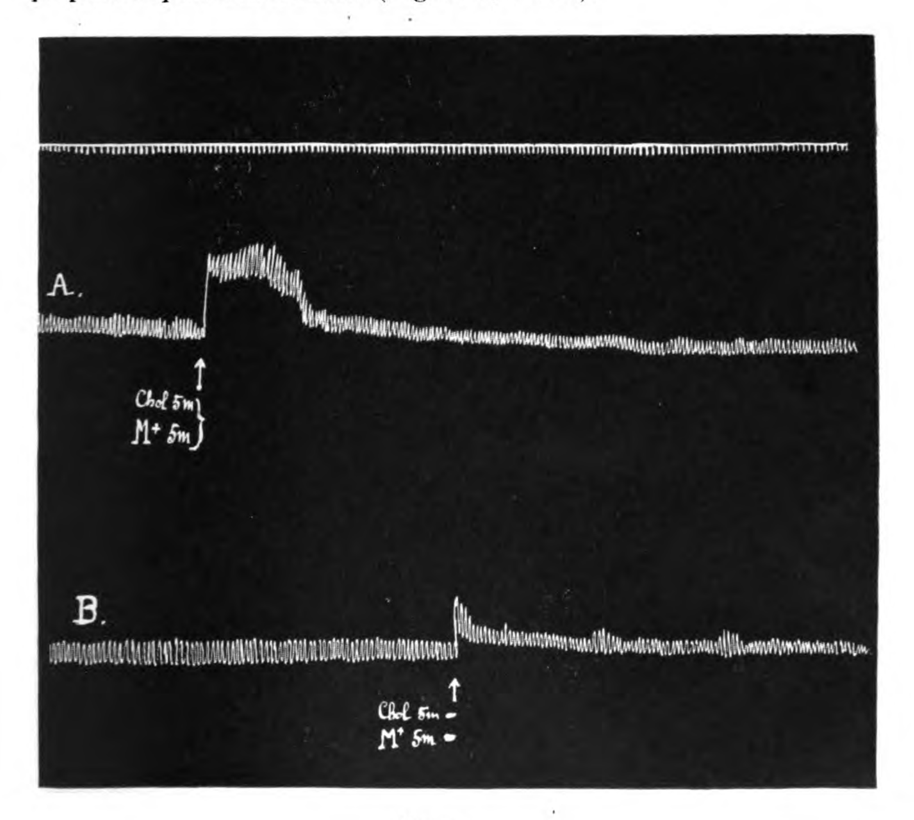


Fig. 8*a*.

Figure 8a. — Mouvements d'anses intestinales de lapins normaux. En A : addition au liquide de Tyrode d'un mélange de chlorhydrate de choline (5 milligr.) et de chlorhydratede morphine (5 milligr.) préparé depuis dix minutes.

En B : addition séparée et extemporanée au liquide de Tyrode des mêmes doses de chlorhydrate de choline et de chlorhydrate de morphine. Temps indiqué toutes les six secondes.

En outre, la durée de la réaction tonique est parfois prolongée pour ce dernier.

Ceci tend à prouver qu'il se produit dans les mélanges de choline et de morphine préparés d'avance, des complexes ou des combinaisons à action hypertonique supérieure à celle de leurs constituants. Le rythme et l'amplitude ne sont pas modifiés.

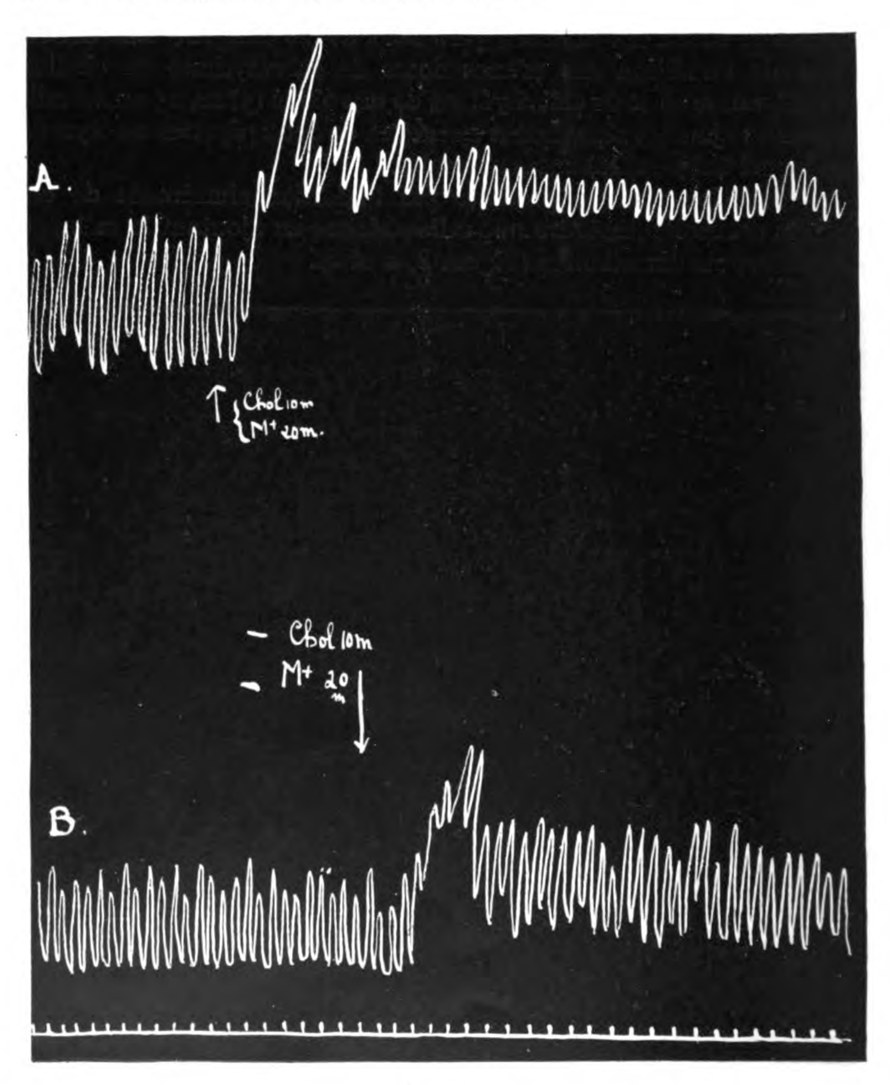


Fig. 8b.

Figure 8b. — Mouvements d'anses intestinales de lapins normaux. En A : addition au liquide de Tyrode d'un mélange de chlorhydrate de choline (10 milligr.) et de chlorhydrate de morphine (20 milligr.) préparé depuis dix minutes.

En B : addition séparée et extemporanée au liquide de Tyrode des mêmes doses de chlorhydrate de choline et de chlorhydrate de morphine. Temps indiqué toutes les six secondes.

7° *Action du chlorhydrate de morphine sur les anses décholinisées.*

L'addition de 5 à 15 milligrammes de chlorhydrate de morphine au Tyrode dans lequel baignent les anses normales produit, comme nous l'avons déjà vu (graphique A), une excitation notable du tonus et un léger accroissement de l'amplitude.

Ces mêmes doses excitantes d'alcaloïde n'amènent que très rarement un accroissement minime du tonus des anses décholinisées ; elles n'entraînent jamais de modifications de l'amplitude. Il suffit d'ajouter une très petite quantité de chlorhydrate de choline (1 à 2 milligrammes) au Tyrode dans lequel baignent les anses décholinisées pour que la morphine reprenne aussitôt son action excitatrice.

La figure 9 démontre bien l'influence de la présence de choline sur l'action excitante du chlorhydrate de morphine. On a commencé dans cette expérience par éprouver la sensibilité à la morphine d'une anse normale (figure 9*a*), puis d'une anse décholinisée provenant du même intestin (figure 9*b*). On prend ensuite une autre anse décholinisée appartenant au même animal ; on constate que l'atropine n'a plus d'action dépressive (figure 9c) ; on ajoute 2 milligrammes de chlorhydrate de choline au Tyrode qui entoure cette anse ; on observe aussitôt une élévation tonique de courte durée (figure 9*c*). Après cette recholinisation l'atropine exerce de nouveau son action inhibitrice (figure 9*d*). On lave à plusieurs reprises cette anse au Tyrode frais, de manière à la débarrasser de l'atropine, et on recherche l'action de la même dose de morphine qu'en *a* et *b* ; on observe une excitation nette (figure 9*d*).

RÉSUMÉ DES EXPÉRIENCES « IN VITRO ».

De l'ensemble de ces expériences se dégagent les conclusions suivantes :

1° Le rythme est ralenti par l'addition à 125 cm³ de Tyrode de 40 à 60 milligrammes de chlorhydrate de morphine.

2° L'amplitude est augmentée par 5 à 15 milligrammes, diminuée par 20 à 60 milligrammes de chlorhydrate de morphine.

3° Le chlorhydrate de morphine, à doses appropriées, excite le tonus des anses intestinales normales (graphique A), mais pas celui des anses décholinisées (figure 9).

L'optimum d'accroissement du tonus s'observe sous l'influence de 10 à 15 milligrammes (dans 125 cm³ de Tyrode).

4° Cette action excitatrice est renforcée par la choline et les autres substances excito-péristaltiques des diffusats (graphiques A, C et E).

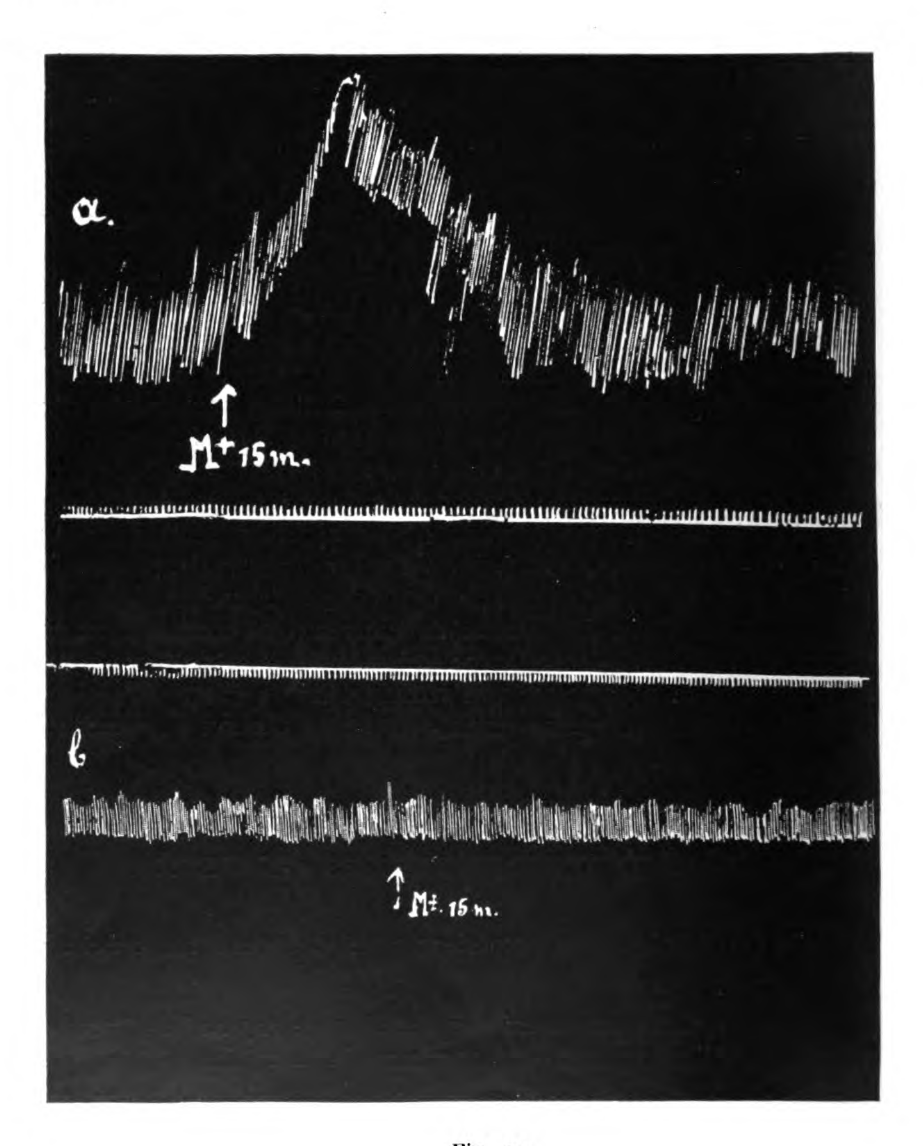


Fig. 9*a*.

Figure 9a. — Mouvements des anses intestinales provenant d'un lapin normal. Temps inscrit toutes les six secondes.

En *a* : anse normale, en *b* : anse décholinisée.

En *a* et *b* : 15 milligrammes de chlorhydrate de morphine.

5° La réaction tonique due à la choline est renforcée pour les anses impressionnées dix minutes auparavant par les doses excitantes de morphine et au contraire, diminuée pour les anses impressionnées par les fortes doses de morphine (graphique I).

6° La choline peut former avec la morphine des complexes ou des combinaisons possédant une action tonique supérieure à celles des constituants (figure 9).

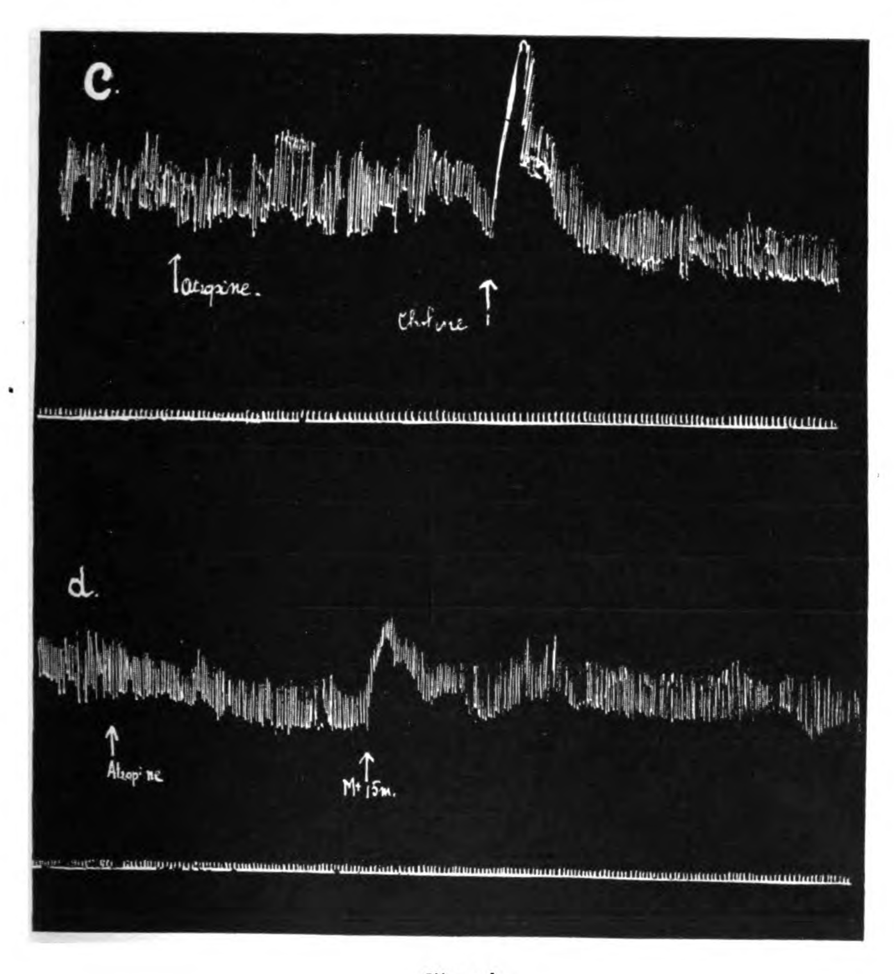


Fig. 9*b*.

***Figure* 9*b*.** — **Mouvement des anses intestinales provenant d'un lapin normal. Temps inscrit toutes les six secondes.**

En *c* : anse **décholinisées**, en *d* : anse **recholinisée.**

En *c* et *d* : 0,01 milligramme de sulfate d'atropine.

En *c* 2 **milligrammes** de chlorhydrate de choline.

En *d* 15 milligrammes de chlorhydrate de morphine.

B. — Deuxième série d'expériences.

ACTION DU CHLORHYDRATE DE MORPHINE « IN VIVO ».

1° *Allure de la motilité des anses intestinales de lapins injectés par 5, 20 ou 60 milligrammes de chlorhydrate de morphine.*

Le rythme intestinal n'a pas subi de modifications chez les lapins morphinisés par 5 et 20 milligrammes.

Au contraire, le rythme des anses intestinales des lapins injectés par 60 milligrammes de chlorhydrate de morphine est plus lent que celui des lapins témoins normaux comme le montre le tableau III.

TABLEAU III.

RYTHME (nombre de mouvements en deux minutes).

Chez les lapins morphinisés par 60 milligrammes.	Chez les lapins témoins.
27	34
28	34
23	31
27	30

L'amplitude, inchangée aux doses de 5 et 60 milligrammes, s'est montrée accrue chez les lapins injectés de 20 milligrammes, comme l'indique le tableau IV.

TABLEAU IV.

AMPLITUDE (en millimètres).

Chez les lapins morphinisés par 20 milligrammes.	Chez les lapins témoins.
18	10
20	10
20	10

2e Sensibilité au diffusat normal des anses intestinales de lapins morphinisés.

Si l'on compare la réaction tonique produite par le même diffusat normal sur des anses de lapins soit normaux, soit morphinisés, on constate que pour ces derniers l'intensité de la réaction tonique est beaucoup moins forte (graphique K) (1).

Les anses provenant de lapins injectés par 5, 20 ou 60 milligrammes de chlorhydrate de morphine réagissent de plus en plus énergiquement au diffusat normal.

La réaction tonique est plus intense et plus prolongée pour les anses provenant de lapins ayant reçu 60 milligrammes de chlorhydrate de morphine que pour celles provenant de lapins traités par 20 et surtout par 5 milligrammes.

Lorsqu'on remplace le Tyrode entourant l'anse par un diffusat normal, le rythme chez les lapins normaux ou morphinisés a toujours diminué. L'amplitude ou bien n'a pas changé ou bien s'est accrue (tableaux V et VI).

TABLEAU V.

RYTHME (nombre de mouvements en deux minutes).

1°) Chez les lapins normaux témoins avant et après le remplacement du Tyrode par le diffusat normal :

Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
37	28	34	20	34	30

2°) Chez les lapins morphinisés par :

5 mmg.		20 mmg.		60 mmg.	
Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
33	25	37	26	24	21

(1) La ligne pointillée indique, dans les graphiques K et L, la réaction tonique moyenne des anses normales plongées dans un diffusat normal ; celle-ci varie d'une série d'expériences à l'autre.

TABLEAU VI.

AMPLITUDE (en millimètres).

1°) Chez les lapins normaux témoins.

Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
7	7	6	10	3	3

2°) Chez les lapins morphinisés par :

5 mmg.		20 mmg.		60 mmg.	
Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
5	5	5	7	4	4

3° *Action sur l'anse normale d'un diffusat d'anses intestinales de lapins morphinisés.*

Il convient maintenant de comparer entre elles les variations du tonus des anses normales après le remplacement du Tyrode par des diffusats morphinisés.

Les excitations toniques produites par les diffusats provenant de lapins morphinisés par 5 et 60 milligrammes sont plus faibles que celles obtenues par les diffusats provenant de lapins traités par 20 milligrammes (graphique L). Celles-ci n'atteignent elles-mêmes pas l'intensité de la réaction tonique normale.

La durée de la réaction tonique produite par les diffusats morphinisés s'accroît avec la dose d'alcaloïde injectée au lapin.

Le rythme est toujours ralenti lorsqu'on remplace le Tyrode entourant les anses par des diffusats morphinisés.

L'amplitude s'est accrue après l'addition des diffusats morphinisés (tableaux VII & VIII).

TABLEAU VII.

Rythme (nombre de mouvements en deux minutes) avant et après le remplacement du Tyrode par un diffusat morphinisé provenant de lapins traités par :

5 mmg.		20 mmg.		60 mmg.	
Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
34	22	33	24	34	20

TABLEAU VIII.

Amplitude moyenne en millimètres avant et après le remplacement du Tyrode entourant des anses normales par un diffusat morphinisé provenant de lapins traités par :

5 mmg.		20 mmg.		60 mmg.	
Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
4	6	7	15	3	4

4. — *Action du chlorhydrate de choline sur les anses de lapins morphinisés.*

Chez les lapins qui ont reçu 5 milligrammes de chlorhydrate de morphine, nous avons constaté une réaction tonique normale lors de l'addition de 10 milligrammes de chlorhydrate de choline.

Chez ceux injectés de 20 milligrammes, la réaction s'est fortement accentuée tant en hauteur qu'en durée.

Il s'est peut-être formé dans la paroi intestinale un complexe choline-morphine à effet hypertonique considérable, ce qui plaide en faveur d'un renforcement d'action de la choline pour l'anse impressionnée « in vivo » par la morphine.

Chez les lapins injectés par 60 milligrammes, elle a plutôt légèrement diminué en intensité (graphique M) tout en persistant plus

longtemps que chez les lapins normaux ou injectés par 5 milligrammes de chlorhydrate de morphine.

La choline produit les mêmes modifications du rythme (légère diminution passagère) et de l'amplitude (diminution, puis légère augmentation) sur les anses morphinisées que sur les anses normales.

Si l'on compare les graphiques L et M, on voit que les anses de lapins traités par 20 milligrammes de chlorhydrate de morphine réagissent plus énergiquement aux substances excitopéristaltiques (et par conséquent à la choline) que les anses provenant d'animaux injectés au moyen de doses moindres ou supérieures.

On est tenté de rapprocher ce fait de l'optimum d'accroissement du tonus observé lors de l'addition in vitro de 10 à 15 milligrammes de chlorhydrate de morphine aux 125 cm³ de Tyrode dans lequel plongent des anses normales (graphique A), d'autant plus que l'amplitude est accrue à la fois in vitro par ces doses et in vivo pour 20 milligrammes.

Les résultats du graphique K ne paraissent pas cadrer complètement avec ceux des graphiques L et M. Il ne faut pas s'en étonner outre mesure en présence de la complexité des facteurs qui interviennent dans l'action des diffusats sur les anses morphinisées :

1° Les anses de lapins injectés de morphine réagissent moins bien aux substances excito-péristaltiques que les anses normales (graphique K).

2° Les anses morphinisées produisent moins de substances excito-péristaltiques que les anses normales (graphique L).

3° Il peut se former des complexes ou des combinaisons entre la choline et la morphine, possédant une puissante action excitatrice sur le tonus.

4° La morphine excite par elle-même, à certaines doses, beaucoup le tonus.

Selon les quantités de morphine, de choline et de complexes choline-morphine présentes dans la paroi intestinale ou dans le diffusat, les réactions varieront.

5° Enfin, il ne faut pas perdre de vue que les diffusats renferment d'autres substances excito-péristaltiques qui sont peut-être influencées autrement par la morphine que ne l'est la choline.

RÉSUMÉ DES EXPÉRIENCES « IN VIVO »

De l'ensemble des recherches faites avec des lapins sacrifiés 3 à 4 heures après l'injection de chlorhydrate de morphine, se dégagent les conclusions suivantes :

1° Le rythme est ralenti pour les anses des animaux traités par 60 milligrammes.

2° L'amplitude est accrue pour les anses des lapins injectés par 20 milligrammes de chlorhydrate de morphine.

3° Les anses des lapins qui ont reçu de la morphine produisent moins de substances excito-péristaltiques (graphique L) et réagissent moins bien à celles-ci que les anses normales (graphique K).

4° Les diffusats provenant des anses de lapins injectés par 20 milligrammes provoquent sur les anses normales des effets excito-péristaltiques supérieurs aux autres diffusats morphinisés (graphique L).

5° Les anses des lapins traités par 20 milligrammes réagissent plus énergiquement à la choline (graphique M) que les anses provenant d'animaux injectés au moyen de doses moindres ou supérieures.

6° La réaction tonique due à la choline est beaucoup plus intense pour les anses provenant d'animaux morphinisés par 20 milligrammes es que pour les anses normales (graphique M).

C. — Troisième série d'expériences.

RECHERCHE DE LA CHOLINE ET DE LA MORPHINE DANS LES DIFFUSATS MORPHINISÉS.

a) *Recherche de la choline.*

Nous avons comparé l'effet sur le cœur isolé de grenouille de solutions de RINGER contenant l'acétylcholine provenant :

1° soit d'un cm^3 de diffusat normal;

2° soit d'un cm^3 de diffusat de lapin traité par 60 milligrammes de chlorhydrate de morphine.

La figure 10 prouve que le diffusat morphinisé contient une plus faible quantité de choline que le diffusat normal.

En effet, si l'on ajoute au liquide irriguant le cœur isolé de grenouille, le résidu provenant du diffusat morphinisé, on n'observe aucune modification dans la vitesse et l'amplitude des battements cardiaques (figure 10*a*). Au contraire, l'addition d'un résidu provenant d'un diffusat normal entraîne le ralentissement et la diminution de l'amplitude des battements cardiaques (figure 10, b).

Si l'on répète l'expérience en partant de quantités plus considérables de diffusat, les battements cardiaques diminuent sous l'influence du diffusat morphinisé et s'arrêtent sous l'influence du diffusat normal. Ceci semble prouver que les anses intestinales de lapins traités par 60 milligrammes de chlorhydrate de morphine laissent diffuser moins de choline que les anses normales.

Ceci est d'accord avec les résultats des expériences résumées dans le graphique L pour l'ensemble des substances excito-péristaltiques.

b) *Recherche de la morphine.*

Pour déceler la présence de l'alcaloïde dans les diffusats morphinisés, nous avons recueilli toute la masse intestinale grêle d'un lapin injecté trois à quatre heures auparavant par 60 milligrammes de chlorhydrate de morphine et nous l'avons laissé diffuser pendant une heure dans 150 cm³ de Tyrode à 32° C.

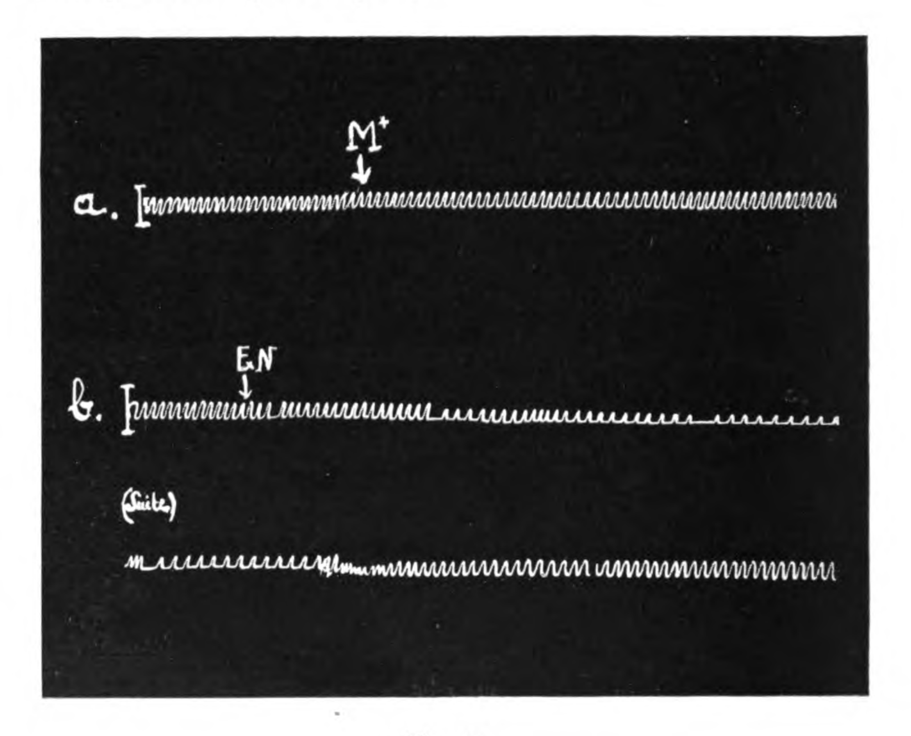


Fig. 10.

Figure 10. — Tracé ventriculaire pendant l'action sur le cœur de grenouille d'une solution de RINGER contenant :
en *a* : l'acétylcholine extraite d'un cm³ de diffusat morphinisé (M+) ;
en *b* : l'acétylcholine extraite d'un cm³ de diffusat normal (EN).

Nous avons réduit jusqu'à 20 cm³ le diffusat ainsi obtenu et extrait l'alcaloïde par la méthode décrite par W.v. KAUFMANN-ASSER (23) pour l'urine.

Le diffusat est acidifié par une solution d'acide tartrique à 10 % et évaporé à sec. Ce résidu est épuisé par l'alcool chaud ; l'extrait alcoolique sec est repris par l'eau additionnée d'ammoniaque, épuisé au chloroforme, évaporé et purifié.

Ce résidu, dissous dans un cm³ de solution physiologique, est injecté sous la peau de la région lombaire de la souris.

Cette injection a produit chez la souris injectée le catatonus carac-

téristique de la queue (Réaction de STRAUB (24)). Cette réaction est donnée par 1 /100me de milligramme de morphine. On parvient donc à décéler la présence d'une quantité de morphine d'au moins 1 /100me de milligramme dans le diffusat morphinisé.

Les réactions colorimétriques n'ont par contre fourni que des données douteuses.

Il ne faut pas s'étonner outre mesure de ces résultats, car OGIER et KOHN-ABREST (25) ont également constaté que la morphine n'est pas toujours facile à retrouver et ils avouent qu'ils leur est arrivé très souvent de ne pas réussir à isoler cet alcaloïde dans les viscères provenant d'individus certainement empoisonnés soit par la morphine, soit par des préparations opiacées.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES POUR LA MORPHINE.

Les trois séries d'expériences faites avec le chlorhydrate de morphine paraissent mettre en évidence les faits suivants :

1° Ralentissement des mouvements intestinaux par les fortes doses tant « in vitro » (40 à 60 milligrammes) qu'« in vivo » (60 milligrammes).

2° Augmentation d'amplitude par les doses moyennes tant « in vitro » (5 à 15 milligrammes) qu'« in vivo » (20 milligrammes).

3° Accroissement du tonus pour les doses moyennes (maximum 10 à 15 milligrammes « in vitro »), renforcé par la choline et les autres substances excito-péristaltiques.

4° Intervention de la choline dans l'action excito-tonique des doses moyennes « in vitro ».

5° Diffusion diminuée de la choline et des autres substances excito-péristaltiques.

6° Diminution de la sensibilité de l'intestin vis-à-vis de celles-ci.

7° Formation tant « in vitro » qu'« in vivo » de complexes ou de combinaisons choline-morphine à action hypertonique plus forte que celle de leurs constituants.

VII. ACTION DU CHLORHYDRATE DE CODEINE SUR LES MOUVEMENTS INTESTINAUX.

1° *Action du chlorhydrate de codéine directement ajouté au Tyrode entourant une anse normale.*

A. — **Première série d'expériences.**

ACTION DU CHLORHYDRATE DE CODÉINE « IN VITRO ».

Lorsqu'on ajoute au Tyrode dans lequel baigne une anse intestinale normale des doses de chlorhydrate de codéine allant de 1 à 60

milligrammes, on constate des réactions toniques différentes, suivant les doses employées. (Graphique A, tableau IX).

a) *Action d'un milligramme de de chlorhydrate de codéine dissous dans 125 cm^3 de Tyrode.*

A cette dose, le chlorhydrate de codéine ne produit aucune modification du tonus, du rythme et de l'amplitude.

b) *Action de 2 milligrammes.*

Très légère excitation tonique de l'anse normale.

Rythme non modifié.

Amplitude augmentée de 2 millimètres.

c) *Action de 5 milligrammes.*

Excitation tonique prononcée et de longue durée.

Rythme et amplitude non modifiés.

d) *Action de 10 milligrammes.*

Faible action tonique.

Rythme diminué en moyenne de 4 mouvements péristaltiques en 2 minutes. Amplitude augmentée de 3 millimètres.

e) *Action de 20 milligrammes.*

Excitation tonique insignifiante.

Rythme diminué. Amplitude accrue de 2 millimètres.

f) *Action de 40 milligrammes.*

Pas d'action sur le tonus.

Rythme ralenti en moyenne de 5 mouvements péristaltiques en deux minutes.

g) *Action de 60 milligrammes.*

A cette dose le tonus se trouve parfois abaissé, parfois non modifié.

Le rythme diminue de 4 mouvements péristaltiques en deux minutes.

L'amplitude décroît de 5 millimètres.

Le tableau IX montre les modifications du rythme et de l'amplitude des anses de lapins normaux, plongées dans du liquide de Tyrode auquel on ajoute des quantités variables (1 à 60 milligrammes) de chlorhydrate de codéine.

TABLEAU IX.

	AVANT ET APRÈS L'ADDITION DE									
	1 mmg.		2 mmg.		5 mmg.		10 mmg.		20 mmg.	
	Av.	Ap.	Av.	Ap.	Av.	Ap.	Av.	Ap.	Av.	Ap.
Rythme	34	34	31	31	30	30	31	27	32	30
Amplitude	7	7	3	5	6	6	10	13	4	6

Avant et après l'addition de				
	40 mmg.		60 mmg.	
	Av.	Ap.	Av.	Ap.
Rythme ...	35	30	33	29
Amplitude .	8	6	10	15

On peut résumer ainsi l'action produite par le chlorhydrate de codéine sur des anses intestinales de lapins normaux.

1° Le tonus augmente graduellement jusqu'à la dose de 5 milligrammes. Il décroît ensuite, puis redevient normal à la dose de 40 milligrammes. Parfois même il descend en dessous de la normale à la dose de 60 milligrammes.

2° Le rythme se ralentit à partir de 10 milligrammes.

3° L'amplitude augmente aux doses de 2 à 20 milligrammes pour décroître progressivement aux doses fortes (40 à 60 milligrammes).

2° Action du chlorhydrate de codéine sur des anses normales plongeant depuis dix minutes dans un diffusat normal.

Si l'on maintient au contact d'anses normales un diffusat normal, puis que 10 minutes plus tard (laps de temps au bout duquel le tonus est revenu à son point initial) on y ajoute 1, 2, 5, 10, 20, 40 ou 60 milligrammes de chlorhydrate de codéine, il se produit (graphique C) des réactions toniques analogues à celles obtenues en faisant agir les mêmes doses d'alcaloïde sur une anse normale plongée dans du liquide de Tyrode (graphique A).

L'intensité de la réaction est accrue pour les doses de 2 à 5 milligrammes. Le retour du tonus à la valeur initiale se produit parfois plus vite pour les anses restées dix minutes en contact avec un diffusat normal.

Le tableau X indique dans la colonne *a* le rythme et l'amplitude 10 minutes après la mise en contact des anses avec du diffusat normal, dans la colonne *a'* le rythme et l'amplitude après l'addition des différentes doses d'alcaloïde.

TABLEAU X.

	Quantités de chlorhydrate de codéine ajoutées									
	1 mmg.		2 mmg.		5 mmg.		10 mmg.		20 mmg.	
	a	a′	a	a′	a	a′	a	a′	a	a′
Rythme	32	32	31	31	30	30	33	29	30	28
Amplitude	7	7	6	9	6	10	9	14	5	6

	40 mmg.		60 mmg.	
	a	a′	a	a′
Rythme ...	31	28	32	28
Amplitude .	9	8	9	5

Le rythme est diminué pour les doses de 10 à 60 milligrammes (tableau X).

L'amplitude s'accroît pour 2, 5 et 10 milligrammes (tableau X).

Dans l'ensemble, ces modifications ne diffèrent pas sensiblement de celles observées sur des anses examinées aussitôt après leur prélèvement sur l'animal.

3° Action du chlorhydrate de codéine sur des anses normales restées pendant 10 minutes au contact de Tyrode cholinisé.

Si l'on maintient des anses normales dans 125 cm³ de Tyrode contenant 10 milligrammes de chlorhydrate de choline, puis que 10 minutes plus tard (laps de temps au bout duquel le tonus a repris sa valeur initiale) on y ajoute 0,5, 1, 5, 10, 30 ou 60 milligrammes de chlorhydrate de codéine, il se produit (graphique E) des réactions dont

l'allure générale est analogue à celle obtenue en faisant agir les mêmes doses d'alcaloïdes sur une anse normale (graphique A) ou sur une anse mise pendant dix minutes au contact d'un diffusat normal (graphique C).

Les anses se trouvant depuis 10 minutes dans le Tyrode cholinisé n'ont accusé aucune élévation tonique de lors l'addition d'un milligramme de chlorhydrate de codéïne.

L'intensité de la réaction tonique provoquée par 5 milligrammes de chlorhydrate de codéine est plus forte pour les anses se trouvant dans le Tyrode cholinisé que pour celles prélevées directement à l'animal. Aux doses de 10 à 30 milligrammes, l'intensité de la réaction tonique est sensiblement la même pour les anses impressionnées par la choline que pour les anses normales (graphiques A & C). Pour la dose de 60 milligrammes, nous n'avons pas observé de dépression tonique, mais une abolition immédiate des mouvements intestinaux.

Le retour du tonus à son point initial n'était pas encore accompli 20 minutes après l'addition de 5, 10 ou 30 milligrammes de chlorhydrate de codéine.

Le rythme n'a pas changé.

L'amplitude s'est peu modifiée pour les doses de 1 et 30 milligrammes ; elle a augmenté nettement pour 5 et 10 milligrammes.

En somme, les anses impressionnées par la choline réagissent de façon analogue aux anses normales lorsqu'on ajoute au Tyrode des doses de 5 à 30 milligrammes de chlorhydrate de codéine, mais la durée de la réaction tonique est considérablement accrue.

4° *Action sur l'anse normale de mélanges de chlorhydrate de choline et de chlorhydrate de codéine préparés depuis dix minutes.*

On ajoute 1 à 60 milligrammes de chlorhydrate de codéine à 10 milligrammes de chlorhydrate de choline. Après 10 minutes, ces mélanges sont additionnés au liquide de Tyrode contenant les anses normales.

L'addition du mélange renfermant 10 milligrammes de chlorhydrate de choline et 1 milligramme de chlorhydrate de codéine a donné une élévation tonique semblable à celle produite par 10 milligrammes de choline seule. Au fur et à mesure que la proportion de codéine s'accroît dans le mélange, l'intensité de la réponse tonique diminue de plus en plus ; elle devient très faible pour 60 milligrammes (graphique G.).

L'addition des mélanges de choline renfermant 10 à 20 milligrammes de chlorhydrate de codéine a accru notablement la durée de la réaction tonique. Pour la dose de 20 milligrammes, le retour du tonus à la normale ne s'était pas effectué au bout de 15 minutes.

Le rythme et l'amplitude n'ont pas été sensiblement modifiés par les mélanges de codéine et de choline.

5° *Action du chlorhydrate de choline sur des anses normales restées pendant dix minutes dans un Tyrode contenant du chlorhydrate de codéine.*

L'intensité de la réaction tonique de la choline est normale pour les anses traitées auparavant par 1 ou 2 milligrammes de chlorhydrate de codéine, diminuée par contre pour les anses traitées par 5 et 10 milligrammes.

La réaction tonique produite par 10 milligrammes de chlorhydrate de choline est accrue en durée lorsque l'anse a été maintenue pendant 10 minutes au contact de 2 à 10 milligrammes de chlorhydrate de codéine. Les anses intestinales impressionnées au préalable au moyen de 20, 40 ou 60 milligrammes ne réagissent plus du tout à l'action excitatrice de la choline (graphique I).

Le rythme n'a pas changé.

L'amplitude, non modifiée par les doses de 1 à 40 milligrammes, s'est trouvée sérieusement diminuée pour l'anse imprégnée par 60 milligrammes pendant 10 minutes.

6° *Action sur l'anse normale de l'addition simultanée de chlorhydrate de choline et de chlorhydrate de codéine.*

Nous avons laissé des mélanges de 10 milligrammes de chlorhydrate de choline et de 5 à 10 milligrammes de chlorhydrate de codéine pendant dix minutes à la température de la chambre, puis nous avons comparé leur action à celle de l'addition des mêmes doses de chlorhydrate de choline (10 milligrammes) et de chlorhydrate de codéine (5 à 10 milligrammes) ajoutées séparément au moyen de deux pipettes au Tyrode dans lequel baignent les anses normales.

Ainsi que le montre la figure 11, l'élévation tonique produite par l'addition simultanée de ces produits est très analogue à celle obtenue en ajoutant le mélange préparé depuis dix minutes. La codéine ne se comporte donc pas comme la morphine et rien ne nous permet de supposer la formation de complexes hypertoniques entre la choline et la codéine.

7° *Action du chlorhydrate de codéine sur des anses décholinisées.*

L'addition au Tyrode entourant les anses décholinisées, de 5 à 10 milligrammes de chlorhydrate de codéine n'a pas produit d'accroissement du tonus ; les mouvements automatiques de l'intestin ont gardé leur fréquence et leur amplitude.

L'addition de chlorhydrate de choline au Tyrode entourant les anses décholinisées n'a pas rendu à la codéine son action excitatrice.

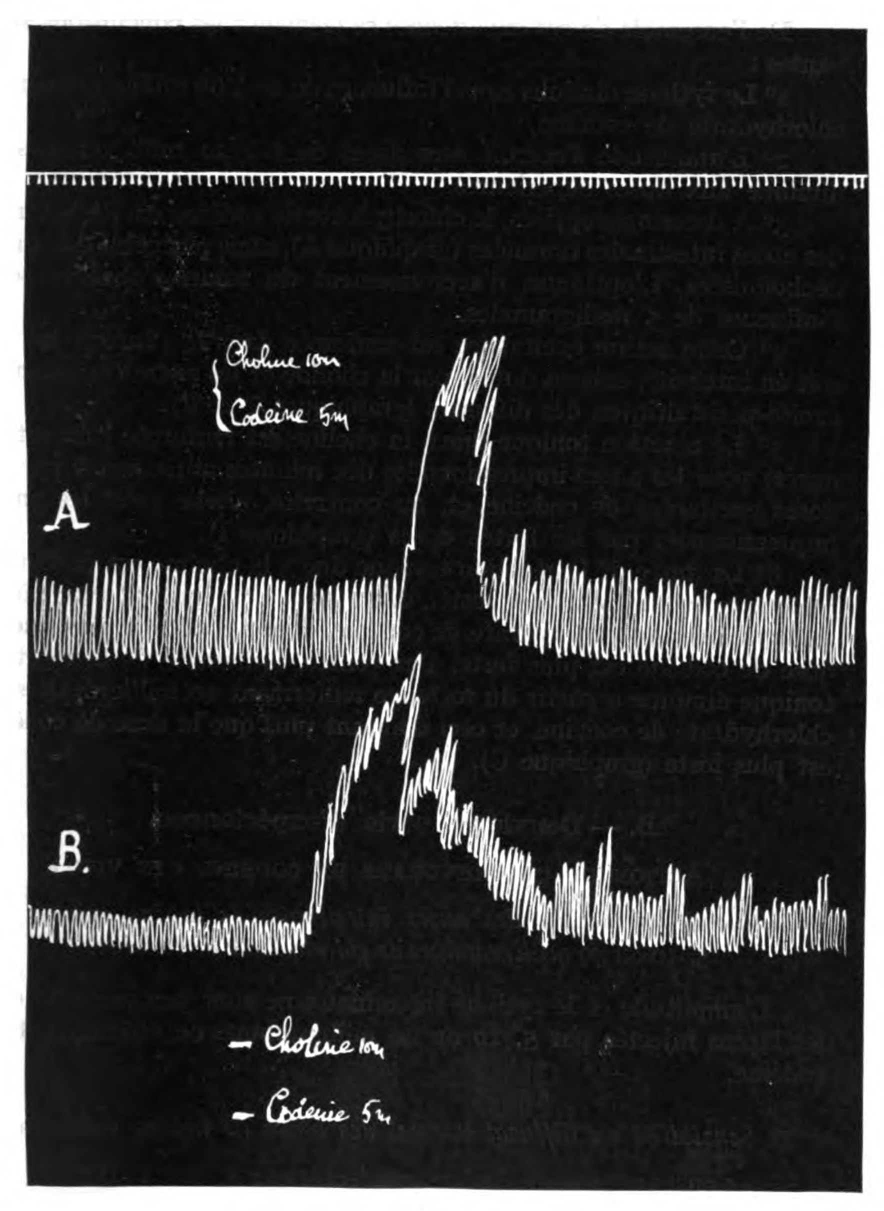


Fig. 11.

Figure 11. — Mouvements des anses intestinales d'un lapin normal.

En A : addition au liquide de Tyrode d'un mélange de chlorhydrate de choline (10 milligr.) et de chlorhydrate de codéine (5 milligr.) préparé depuis 10 minutes.

En B : addition séparée et extemporanée au liquide de Tyrode des mêmes doses de chlorhydrate de choline et de chlorhydrate de codéine.

RÉSUMÉ DES EXPÉRIENCES « IN VITRO ».

De l'ensemble de ces expériences se dégagent les conclusions suivantes :

1° Le rythme diminue sous l'influence de 10 à 60 milligrammes de chlorhydrate de codéine.

2° L'amplitude s'accroît aux doses de 2 à 20 milligrammes et diminue aux doses supérieures.

3° A doses appropriées, le chlorhydrate de codéine excite le tonus des anses intestinales normales (graphique A), mais pas celui des anses décholinisées. L'optimum d'accroissement du tonus s'observe sous l'influence de 5 milligrammes.

4° Cette action excitatrice est renforcée dans la plupart des cas soit en intensité, soit en durée, par la choline et les autres substances excito-péristaltiques des diffusats (graphiques C et E).

5° La réaction tonique due à la choline est renforcée (surtout en durée) pour les anses impressionnées dix minutes auparavant par les doses excitantes de codéine et, au contraire, abolie pour les anses impressionnées par les fortes doses (graphique I).

6° La durée de la réaction tonique due à la choline est prolongée lorsque cette substance est restée dix minutes en contact avec 1 à 20 milligrammes de chlorhydrate de codéine, et ceci d'autant plus que la dose de codéine est plus forte. Par contre, l'intensité de la réaction tonique diminue à partir du mélange renfermant 10 milligrammes de chlorhydrate de codéine, et ceci d'autant plus que la dose de codéine est plus forte (graphique G).

B. — **Deuxième série d'expériences.**

ACTION DU CHLORHYDRATE DE CODÉINE « IN VIVO ».

1° *Allure de la motilité des anses intestinales de lapins injectés par 5, 10 ou 40 milligrammes de chlorhydrate de codéine.*

L'amplitude et le rythme intestinaux ne sont pas modifiés chez les lapins injectés par 5, 10 ou 40 milligrammes de chlorhydrate de codéine.

2° *Sensibilité au diffusat normal des anses de lapins codéinisés.*

Les anses provenant de lapins injectés par 5, 10 ou 40 milligrammes de chlorhydrate de codéine réagissent de plus en plus énergiquement au diffusat normal (graphique K). Si l'on compare les modifications du tonus produites par un même diffusat normal sur les anses de lapins soit codéinisés, soit normaux, on observe des réactions toniques moins violentes pour les anses provenant d'animaux injectés par 5 ou 10 milligrammes de chlorhydrate de codéine (graphique K) que pour

les anses provenant de lapins normaux (graphique K, ligne pointillée). Au contraire, pour les anses provenant d'animaux injectés par 40 milligrammes, la réaction tonique a accusé une valeur normale (graphique K).

Lorsqu'on remplace le Tyrode entourant l'anse par un diffusat normal, le rythme et l'amplitude ne se modifient pas chez les lapins normaux ou codéinisés.

3° *Action sur l'anse normale d'un diffusat d'anses intestinales de lapins codéinisés.*

Il convient maintenant de comparer entre elles les variations du tonus des anses normales, après le remplacement du liquide de Tyrode par des diffusats codéinisés.

Les excitations toniques produites par les différents diffusats codéinisés accusent une valeur croissante avec la dose d'alcaloïde employée (graphique L).

Pour les diffusats provenant de lapins injectés par 5 ou 10 milligrammes, les réactions toniques sont plus faibles que celles provoquées par un diffusat normal sur des anses normales (ligne pointillée, graphique L). Au contraire, les diffusats codéinisés provenant de lapins traités par 40 milligrammes ont produit une excitation plus violente que celle amenée par un diffusat normal.

Le rythme et l'amplitude n'ont pas subi de modifications.

4° *Action du chlorhydrate de choline sur les anses de lapins codéinisés.*

On constate chez les lapins qui ont reçu 5 ou 10 milligrammes de chlorhydrate de codéine, une réaction tonique normale,

Lors de l'addition de 10 milligrammes de chlorhydrate de choline, on constate une réaction tonique légèrement accrue chez les lapins qui ont reçu 5 ou 10 milligrammes de chlorhydrate de codéine, une réaction normale chez ceux qui ont reçu 40 milligrammes (graphique M).

Nous avons observé, surtout pour les anses provenant de lapins traités par 10 ou 40 milligrammes, une prolongation notable dans la durée des réactions toniques de ces anses. En effet, vingt minutes après l'addition de choline le tonus n'avait pas repris sa valeur initiale.

Le rythme et l'amplitude ne sont pas modifiés par l'addition de choline au liquide de Tyrode entourant les anses provenant de lapins injectés de codéine.

RÉSUMÉ DES EXPÉRIENCES « IN VIVO ».

De l'ensemble des expériences faites avec des anses de lapins ayant reçu 3 à 4 heures auparavant 5, 10 ou 40 milligrammes de chlorhydrate de codéine, on peut tirer les conclusions suivantes :

1° Le rythme et l'amplitude des mouvements intestinaux ne sont pas modifiés.

2° Les anses de lapins injectés par 5 ou 10 milligrammes de chlorhydrate de codéine produisent moins de substances excito-péristaltiques (graphique L) et réagissent moins bien à celles-ci que les anses normales (graphique K).

3° Les anses de lapins traités par 40 milligrammes de chlorhydrate de codéine produisent autant de substances excito-péristaltiques (graphique L) que les anses normales.

4° La durée de la réaction tonique due à la choline est notablement accrue pour les anses provenant de lapins injectés par 10 ou 40 milligrammes de chlorhydrate de codéine (graphique M).

Troisième série d'expériences.

RECHERCHE DE LA CHOLINE ET DE LA CODÉINE DANS LES DIFFUSATS CODÉINISÉS.

a) Recherche de la choline.

Si l'on ajoute au liquide irriguant le cœur isolé de grenouille, le résidu provenant du diffusat codéinisé, on n'observe aucune modifition dans la vitesse et l'amplitude des battements cardiaques. Au contraire l'addition du résidu provenant d'un diffusat normal entraîne déjà un ralentissement et une diminution considérable de l'amplitude des battements cardiaques. Ceci semble donc prouver que les anses intestinales des lapins traités par 10 à 40 milligrammes de chlorhydrate de codéine laissent diffuser moins de choline que les anses normales.

b) Recherche de la codéine.

Ainsi que nous avons pu nous en assurer, les réactions chimiques et biologiques (réaction de STRAUB) ne permettent pas de caractériser avec certitude dans les diffusats des doses inférieures à un milligramme.

On ne s'étonnera donc pas que nous ne soyons pas parvenus à mettre en évidence la codéine dans les diffusats des animaux traités par cet alcaloïde.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES POUR LA CODÉINE.

Les trois séries d'expériences faites avec le chlorhydrate de codéine paraissent mettre en évidence les faits suivants :

1° Ralentissement des mouvements intestinaux « in vitro » par les doses moyennes (10 à 20 milligrammes) et fortes (40 à 60 milligrammes).

2° Augmentation d'amplitude par les doses moyennes (2 à 20 mil-

ligrammes) ; diminution par les fortes doses (40 à 60 milligrammes).

3° Pas de modifications du rythme et de l'amplitude « in vivo ».

4° Accroissement du tonus par les doses moyennes « in vitro » (2 à 15 milligrammes), renforcé dans une certaine mesure par la choline et les autres substances excito-toniques.

5° Intervention de la choline dans l'action excito-tonique des doses moyennes « in vitro ».

6° Diffusion diminuée de la choline et des autres substances excito-toniques.

7° Sensibilité de l'intestin aux substances excitopéristaltiques diminuée par les doses moyennes (5 à 10 milligrammes « in vivo »).

VIII. ACTION DU CHLORHYDRATE DE THÉBAINE SUR L'INTESTIN.

A. — Première série d'expériences. —

ACTION DU CHLORHYDRATE DE THÉBAÏNE « IN VITRO ».

1° *Action du chlorhydrate de thébaïne directement ajouté au Tyrode entourant l'anse normale.*

Lorsqu'on ajoute au Tyrode dans lequel baigne une anse intestinale normale des doses de chlorhydrate de thébaïne variant de 0.25 milligramme à 20 milligrammes, on constate les variations suivantes dans le tonus, le rythme et l'amplitude de ces anses (graphique A, tableau XI) :

a) *Dose de* 0.25 *milligrammes dans* 125 *cm³ de Tyrode.*

A cette dose, le chlohydrate de thébaïne produit une élévation tonique insignifiante.

Rythme et amplitude restent non modifiés.

b) *Dose de* 0.5 *milligramme.*

Élévation tonique de 5 millimètres, se produisant lentement, puis retour lent à la normale.

Rythme et amplitude non modifiés.

c) *Dose de* 1 *milligramme.*

La thébaïne produit à cette dose une élévation variant entre 10 et 15 millimètres, beaucoup plus rapide qu'avec la dose précédente.

L'amplitude et le rythme ont légèrement diminué.

d) *Dose de* 2 *milligrammes.*

Maximum de l'élévation tonique pouvant aller jusqu'à 40 millimètres.

Amplitude et rythme diminués.

e) *Dose de* 5 *milligrammes.*

Elévation tonique variant entre 10 et 20 millimètres.

L'amplitude et le rythme diminuent davantage qu'aux doses précédentes.

f) *Dose de* 10 *milligrammes.*

Le tonus est tombé rapidement à 5 millimètres en-dessous de la normale. Les mouvements intestinaux ont bientôt disparu.

g) *Dose de 20 milligrammes.*

Cette dose a un effet comparable à celle de 10 milligrammes.

Il est intéressant de signaler que le tonus des anses normales s'abaisse d'autant plus vite que la quantité de chlorhydrate de thébaïne est plus élevée dans le Tyrode les entourant.

L'anse intestinale impressionnée par 10 milligrammes de chlorhydrate de thébaïne met met 2' 30'' pour s'abaisser de 5 millimètres ; on obtient déjà au bout de 3G'' cet abaissement pour les anses plongées dans du Tyrode renfermant 20 milligrammes de chlorhydrate de thébaïne.

Remarquons également que pour ces anses thébaïnisées, la cessation des mouvements intestinaux demande 3'30'' pour la dose de 10 milligrammes et moins de 1' pour la dose de 20 milligrammes.

Même 30' après lavage des anses au Tyrode neuf, plus aucun mouvement ne réapparaît.

Le tableau XI montre les modifications du rythme et de l'amplitude des anses de lapins normaux, plongées dans du liquide de Tyrode auquel on additionne des quantités variables (0.25 à 20 milligrammes) de chlorhydrate de thébaïne.

TABLEAU XI.

	AVANT ET APRÈS L'ADDITION DE 0.25 A 20 MILLIGRAMMES.													
	0.25 mmg.		0.5 mmg.		1 mmg.		2 mmg.		5 mmg.		10 mmg.		20 mmg.	
	Av.	Ap.	Av.	Ap.	Av.	Ap.	Av.	Ap.	Av.	Ap.	Av.	Ap.	Av.	Ap.
Rythme	29	29	29	29	31	28	32	31	32	25	35	0	35	0
Amplitude	16	16	9	9	10	8	10	6	9	4	10	0	8	0

En résumé, l'action produite par le chlorhydrate de thébaïne sur des anses normales est la suivante :

1° Le tonus croît graduellement jusqu'à la dose de 2 milligrammes,

puis descend en dessous de la normale pour 10 et 20 milligrammes. La durée de la réaction tonique va en augmentant de 0.5 à 2 milligrammes ;

2° Le rythme et l'amplitude ne sont pas modifiés aux doses de 0.25 à 0.5 milligramme de chlorhydrate de thébaïne ; ils diminuent progressivement aux doses de 1 à 5 milligrammes ; la motilité intestinale est abolie à partir de 10 milligrammes.

2° *Action du chlorhydrate de thébaïne sur des anses normales plongeant depuis dix minutes dans un diffusat normal.*

Si l'on maintient au contact d'anses normales un diffusat normal, puis que 10 minutes plus tard (laps de temps au bout duquel le tonus est revenu à son point initial) on y ajoute 0.5 à 5 milligrammes de chlorhydrate de thébaïne (doses excitatrices du tonus, graphique C), on n'observe pas de réaction tonique pour 0.5 milligramme ; pour les autres doses, il se produit (graphique C) des réactions toniques moins fortes que celles obtenues en faisant agir les mêmes doses d'alcaloïde sur des anses normales plongées dans le liquide de Tyrode(graphique A). On a constaté le maximum d'action tonique à la dose de 5 milligrammes (graphique C). La dose de 10 milligrammes reste sans action sur le tonus.

Le tableau XII indique dans la colonne *a* le rythme et l'amplitude dix minutes après la mise en contact des anses avec du diffusat normal, dans la colonne *a'* le rythme et l'amplitude après l'addition des diverses doses de thébaïne.

TABLEAU XII.

Quantités de chlorhydrate de thébaïne ajoutées :

	0.5 mmg.		1 mmg.		2 mmg.		5 mmg.	
	a	a'	a	a'	a	a'	a	a'
Rythme	22	22	24	24	31	31	32	30
Amplitude	15	15	15	15	10	8	11	4

Le rythme ne s'est pas modifié de façon appréciable. L'amplitude a diminué à partir de la dose de 2 milligrammes. En somme, il n'y a pas de différences essentielles par rapport aux effets du chlorhydrate de thébaïne sur des anses examinées aussitôt après leur prélèvement.

3° *Action du chlorhydrate de thébaïne sur des anses normales restées pendant* 10 *minutes au contact de Tyrode cholinisé.*

Si l'on maintient des anses normales dans 125 cm^3 de Tyrode au contact de 10 milligrammes de chlorhydrate de choline, puis que 10 minutes plus tard (laps de temps au bout duquel le tonus a repris sa valeur initiale), on y ajoute 0,35, 0.5, 2, 5 ou 10 milligrammes de chlorhydrate de thébaïne, il se produit (graphique E) :

1° Une élévation tonique notable, sans modification du rythme et de l'amplitude pour la dose de 0.35 milligramme ;

2° Des dépressions toniques de plus en plus accentuées pour les doses de 0.5 à 5 milligrammes.

Le rythme et l'amplitude ne sont pas modifiés aux doses de 0,3 à 0,5 milligramme. Aux doses supérieures, le rythme est fortement ralenti et l'amplitude est considérablement réduite. A la dose de 10 milligrammes, les mouvements intestinaux sont abolis,

Des graphiques C & E, il ressort que la thébaïne a une action hypotonisante sur les anses intestinales impressionnées par la choline à des doses (0.5 à 5 milligrammes) qui provoquent au contraire des effets hypertoniques nets sur les anses normales.

On est tenté d'expliquer ces faits en admettant que de faibles doses (0.35 milligramme) de chlorhydrate de thébaïne forment avec la choline des complexes ou des combinaisons à action hypertonique notable, tandis que des doses plus considérables de thébaïne produisent au contraire avec la choline des composés à propriétés hypotonisantes d'autant plus accusées qu'ils renferment davantage de thébaïne.

Sous l'influence de la choline il semble donc se produire des modifications dans l'impressionnabilité de l'intestin, qui entraînent une véritable inversion d'action des doses de thébaïne normalement hypertoniques.

4° *Action sur l'anse normale de mélanges de chlorhydrate de choline et de chlorhydrate de thébaïne préparés depuis dix minutes.*

L'addition de 0.25 à 0.5 milligramme de chlorhydrate de thébaïne à 10 milligrammes de chlorhydrate de choline a produit un accroissement et une prolongation de la réaction tonique. Au bout de 10 minutes, les anses ainsi traitées n'avaient pas repris leur tonus initial (graphique G).

L'addition d'un milligramme de thébaïne a augmenté encore beaucoup la durée de la réponse tonique, mais on n'observe plus à cette dose de renforcement de l'intensité du tonus. La réaction tonique devient ensuite de moins en moins marquée (graphique G).

Bien que 2 milligrammes de chlorhydrate de thébaïne ajoutés seuls au liquide de Tyrode amènent la réaction tonique maxima

(graphique A), le mélange de choline et de cette dose de thébaïne provoque déjà une élévation tonique inférieure en intensité à celle produite par 10 milligrammes de chlorhydrate de choline employés isolément.

Si l'on compare les graphiques E et G, l'hypothèse de la formation de complexes ou de combinaisons entre la thébaïne et la choline, à propriétés hypertoniques considérables lorsqu'ils renferment très peu de thébaïne (0.25 à 0.5 milligramme), à action hypertonique de moins en moins marquée lorsque la proportion de thébaïne s'accroît dans le mélange, paraît très plausible.

Le rythme et l'amplitude ne sont pas modifiés si ce n'est pour le mélange contenant 10 milligrammes de chlorhydrate de thébaïne. Pour ce dernier, la motilité intestinale est abolie.

5° *Action du chlorhydrate de choline sur des anses normales restées pendant* 10 *minutes dans du Tyrode contenant du chlorhydrate de thébaïne.*

La réaction tonique produite par 10 milligrammes de chlorhydrate de choline sur une anse normale est accrue en intensité et en durée lorsque cette anse est restée au préalable 10 minutes en contact avec 0.5 milligramme de chlorhydrate de thébaïne, en durée seulement pour l'anse maintenue au contact de 0.15, 1 ou 5 milligrammes (graphique I). L'intensité de la réaction tonique ne paraît guère modifiée pour les anses traitées par 0.15, 1 ou 2 milligrammes ; elle a beaucoup diminué pour les anses traitées par 5 milligrammes.

Les anses restées en contact avec 10 ou 20 milligrammes de chlorhydrate de thébaïne n'ont montré aucune réaction tonique lors de l'addition de chlorhydrate de choline.

Nous avons, du reste, déjà signalé (tableau XI) que ces doses de thébaïne annihilent complètement la motilité de l'intestin.

Le rythme et l'amplitude n'ont pas été modifiés par l'addition de chlorhydrate de choline à des anses restées pendant 10 minutes en contact avec 0.15 à 5 milligrammes de chlorhydrate de thébaïne.

On est tenté de rapprocher l'allure générale des graphiques E, G et I. Dans les trois cas, les anses influencées à la fois par la choline et par des doses faibles (voisines de 0.25 milligramme) de chlorhydrate de thébaïne ont montré des actions hypertoniques notables, comme s'il s'était produit des complexes ou des combinaisons choline-thébaïne ayant ces propriétés. D'autre part, des doses plus élevées de thébaïne peuvent former avec la choline des complexes ou des combinaisons ne produisant plus que de faibles effets hypertoniques ou, même, dans certains cas, des complexes à actions hypotoniques.

6° *Action sur l'anse normale de l'addition simultanée de chlorhydrate de choline et de chlorhydrate de thébaïne.*

Nous avons laissé des mélanges de 10 milligrammes de chlorhydrate de choline et de 0,25 à 0,5 milligramme de chlorhydrate de thébaïne pendant dix minutes à la température de la chambre, puis nous avons comparé leur action à celle de l'addition des mêmes doses de chlorhydrate de choline et de chlorhydrate de thébaïne ajoutées séparé-

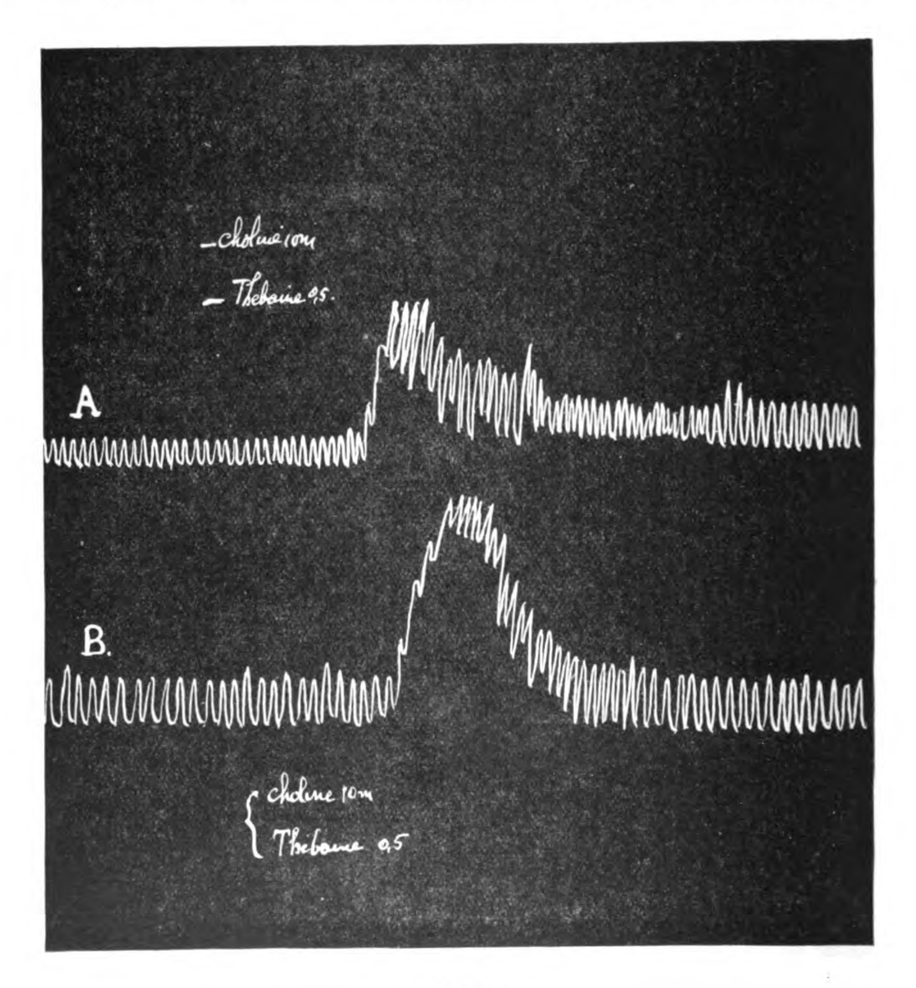


Fig. 12.

Figure 12. — Mouvements de 2 anses intestinales de lapin normal.

En B : addition au liquide de Tyrode d'un mélange de chlorhydrate de choline (10 milligr.) et de chlorhydrate de thébaïne (0,5 milligr.) préparé depuis dix minutes.

En A : addition séparée et extemporanée au liquide de Tyrode des mêmes doses de chlorhydrate de choline et de chlorhydrate de thébaïne.

ment au moyen de deux pipettes au liquide de Tyrode dans lequel baignent les anses normales.

L'élévation produite par l'addition simultanée de ces produits est bien moindre que celle obtenue en ajoutant le mélange préparé depuis dix minutes (figure 12). En outre, la durée de la réaction tonique est parfois prolongée pour ce dernier.

Ceci tend à prouver qu'il se produit dans les mélanges de choline et de thébaïne préparés d'avance, des complexes ou des combinaisons à action hypertonique supérieure à celle de leurs constituants.

Le rythme et l'amplitude ne sont pas modifiés.

7° *Action du chlorhydrate de thébaïne sur les anses décholinisées.*

L'addition au Tyrode entourant les anses décholinisées, de 0,5 à 5 milligrammes de chlorhydrate de thébaïne n'a pas produit d'accroissement du tonus ; les mouvements automatiques de l'intestin ont gardé leur fréquence et leur amplitude.

Il a suffi d'ajouter une très petite quantité de chlorhydrate de choline au Tyrode dans lequel baignent les anses décholinisées pour que la thébaïne reprenne aussitôt son action excitatrice.

RÉSUMÉ DES EXPÉRIENCES « IN VITRO ».

De l'ensemble de ces expériences se dégagent les conclusions suivantes :

1° Le rythme et l'amplitude diminuent par 1 à 5 milligrammes de chlorhydrate de thébaïne. La motilité intestinale disparaît aux fortes doses (10 à 20 milligrammes).

2° Le chlorhydrate de thébaïne aux doses de 0.25 à 5 milligrammes excite le tonus des anses intestinales normales (graphique A), mais pas celui des anses décholinisées.

L'optimum d'accroissement du tonus s'observe sous l'influence de 2 milligrammes. Les fortes doses (10 à 20 milligrammes) ont par contre une action hypotonisante.

3° L'action hypertonique de faibles doses de chlorhydrate de thébaïne (voisines de 0.25 milligramme) est renforcée par la choline (graphiques E et G).

L'action hypertonique des doses moyennes (2 à 5 milligrammes) de chlorhydrate de thébaïne est diminuée par la choline (graphique G) et peut même faire place (graphique E) à une action hypotonisante.

4° La réaction tonique due à la choline est renforcée pour les

anses impressionnées 10 minutes auparavant par 0.5 milligramme de thébaïne. Elle est au contraire diminuée pour les anses impressionnées par 5 milligrammes ; elle est abolie pour les fortes doses de thébaïne (10 à 20 milligrammes, graphique I).

5° La choline paraît former avec la thébaïne des complexes ou des combinaisons possédant une action tonique tantôt supérieure, tantôt inférieure à celle des constituants.

6° Ces doses hypertoniques de chlorhydrate de thébaïne peuvent avoir des effets hypotoniques sur un intestin impressionné par un hypertonisant (choline) et revenu à son tonus normal.

B. — **Deuxième série d'expériences.**

Action du chlorhydrate de thébaïne « in vivo ».

1° *Allure de la motilité des anses intestinales de lapins injectés par* 1, 5 *ou* 10 *milligrammes de chlorhydrate de thébaïne.*

Le chlorhydrate de thébaïne amène en une ou deux heures la mort des lapins injectés par la dose de 20 milligrammes.

Aussi n'avons-nous pu employer que des animaux traités par des doses moindres.

Ainsi que le montre le tableau XIII, le nombre de mouvements intestinaux est moindre chez les lapins qui ont été traités trois ou quatre heures auparavant par 1 à 10 milligrammes de chlorhydrate de thébaïne que chez les animaux normaux ; cette diminution du rythme est surtout nette pour les doses de 5 et 10 milligrammes.

TABLEAU XIII.

Thébaïnisés 1 mmg.	Normaux 1 mmg.	Thébaïnisés 5 mmg.	Normaux 5 mmg.	Thébaïnisés 10 mmg.	Normaux 10 mmg.
30	35	26	35	27	35
31	35	25	34	26	36
27	33	24	32	27	34

L'amplitude est accrue chez les lapins thébaïnisés. Plus la dose est élevée, plus l'amplitude est considérable. L'amplitude moyenne

des anses normales étant habituellement de 10 millimètres, nous avons trouvé comme moyenne pour les anses des lapins thébaïnisés :

par 1 milligramme : 16 millimètres. ;
par 5 milligrammes : 27 idem. ;
par 10 idem. 34 idem.

2° *Sensibilité au diffusat normal des anses de lapins thébaïnisés.*

Si l'on compare la réaction tonique produite par le même diffusat normal sur des anses de lapins, soit normaux, soit thébaïnisés, on observe, pour les anses provenant d'animaux injectés par 1 et 5 milligrammes, des réponses moins fortes que pour les anses normales. Pour les anses provenant de lapins traités par 10 milligrammes de chlorhydrate de thébaïne, on constate au contraire une réaction plus vive que pour l'anse normale.

La réaction tonique est d'autant plus intense et plus prolongée que l'animal a reçu davantage de thébaïne (graphique K).

Comme le montre le tableau XIV, la fréquence des mouvements intestinaux est moindre pour les anses provenant d'animaux thébaïnisés par 1 milligramme que pour les anses normales. Le rythme est au contraire accéléré pour les anses provenant de lapins thébaïnisés par 5 et 10 milligrammes.

TABLEAU XIV.

RYTHME. — (Nombre de mouvements en deux minutes) avant et après l'addition d'un diffusat normal à des anses de lapins traités par 1, 5 ou 10 milligrammes.

1 milligramme		5 milligrammes		10 milligrammes	
avant	après	avant	après	avant	après
29	25	24	26	27	34

L'amplitude n'est pas modifiée pour les anses des lapins injectés de 1 à 5 milligrammes.

Elle est fortement réduite pour les anses de lapins injectés de 10 milligrammes.

TABLEAU XV.

Amplitude en millimètres avant et après l'action d'un diffusat normal sur des anses provenant de lapins injectés par 1, 5, 10 milligrammes de chlorhydrate de thébaïne.

1 milligramme		5 milligrammes		10 milligrammes	
avant	après	avant	après	avant	après
10	10	10	10	15	25

3° Action sur l'anse normale d'un diffusat d'anses intestinales de lapins thébaïnisés.

Il convient maintenant de comparer entre elles les variations du tonus des anses normales après le remplacement du Tyrode par des diffusats thébaïnisés.

Les excitations toniques produites par les diffusats provenant de lapins injectés par 1 et 5 milligrammes sont plus violentes que celles données par les diffusats provenant de lapins traités par 10 milligrammes. Dans les 3 cas néanmoins la réaction tonique est relativement intense et persiste plus de 10 minutes (graphique L). Elle atteint l'intensité de la réaction normale pour les diffusats de lapins traités par 1 milligramme de chlorhydrate de thébaïne ; elle est très forte pour ceux injectés par 5 milligrammes et inférieure à la normale pour ceux injectés par 10 milligrammes.

Le rythme se ralentit toujours lorsqu'on remplace le Tyrode par des diffusats thébaïnisés (tableau XVI).

RYTHME. — (Nombre de mouvements en 2 minutes) avant et après le remplacement du Tyrode par un diffusat thébaïnisé provenant de lapins traités par :

TABLEAU XVI.

1 milligramme		5 milligrammes		10 milligrammes	
avant	après	avant	après	avant	après
33	30	34	26	34	22

L'amplitude diminue pour les diffusats provenant de lapins traités par un milligramme, n'est pas modifiée pour les diffusats provenant de lapins traités par 5 milligrammes, est légèrement augmentée pour les diffusats provenant d'animaux traités par 10 milligrammes (tableau XVII).

TABLEAU XVII.

AMPLITUDE (en millimètres) avant et après le remplacement du Tyrode par un diffusat thébaïnisé provenant de lapins traités par :

1 milligramme		5 milligrammes		10 milligrammes	
avant	après	avant	après	avant	après
10	3	10	10	10	12

4° *Action du chlorhydrate de choline sur les anses de lapins thébaïnisés.*

On constate une réaction tonique plus intense que normalement lors de l'addition de 10 milligrammes de chlorhydrate de choline chez les lapins qui ont reçu 1 milligramme de chlorhydrate de thébaïne 4 heures auparavant, une réaction à peu près normale chez ceux qui ont reçu 5 milligrammes, une réaction diminuée en intensité mais accrue en durée chez ceux qui ont reçu 10 milligrammes (graphique M).

Le rythme et l'amplitude n'ont subi que des variations insignifiantes.

Si l'on compare les graphiques L et M, on voit que les anses de lapins traités par 1 et par 5 milligrammes répondent plus énergiquement aux substances excito-toniques (et par conséquent à la choline) que les anses d'animaux injectés au moyen de 10 milligrammes.

En rapprochant ces résultats de ceux observés « *in vitro* » (graphiques F, G, I), on est tenté de les expliquer en admettant dans les deux cas la formation de deux séries de complexes ou de combinaisons choline-thébaïne :

a) des complexes ou combinaisons à faible teneur en thébaïne et à propriétés hypertoniques considérables ;

b) des complexes ou combinaisons à forte teneur en thébaïne et à propriétés hypertoniques faibles.

RÉSUMÉ DES EXPÉRIENCES « IN VIVO ».

De l'ensemble des recherches faites avec des lapins sacrifiés trois à quatre heures après l'injection de chlorhydrate de thébaïne, se dégagent les conclusions suivantes :

1° Le rythme est ralenti.

2° L'amplitude est d'autant plus accrue que la dose injectée est plus considérable.

3° Les anses de lapins qui ont reçu 1 à 5 milligrammes de chlorhydrate de thébaïne produisent tout autant de substances excito-toniques (graphique L), mais réagissent moins bien à celles-ci (graphique K) que les anses normales.

4° Les anses de lapins qui ont reçu 10 milligrammes de chlorhydrate de thébaïne produisent moins de substances excito-toniques (graphique L) mais réagissent mieux à celles-ci (graphique K) que les anses normales.

5° La réaction tonique due à la choline est plus intense pour les doses provenant de lapins traités par 1 à 5 milligrammes que pour les anses normales (graphique M) ; elle est par contre moindre pour les anses provenant de lapins injectés par 10 milligrammes.

C. — Troisième série d'expériences.

Recherche de la choline et de la thébaïne dans les diffusats thébaïnisés.

a) Recherche de la choline.

Si l'on ajoute au liquide irriguant le cœur isolé de grenouille, le résidu provenant du diffusat thébaïnisé, on n'observe aucune modification dans la vitesse et l'amplitude des battements cardiaques. Au contraire l'addition du résidu provenant d'un diffusat normal entraîne déjà un ralentissement et une diminution considérables des mouvements cardiaques. Ceci semble donc prouver que les anses intestinales des lapins traités par 5 à 10 milligrammes de chlorhydrate de thébaïne laissent diffuser moins de choline que les anses normales.

b) Recherche de la thébaïne.

Ainsi que nous avons pu nous en assurer, les réactions chimiques et biologiques (réaction de Straub) ne permettent pas de caractériser la présence de thébaïne dans les diffusats provenant d'animaux injectés par cet alcaloïde.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES POUR LA THÉBAINE.

Les trois séries d'expériences faites avec le chlorhydrate de thébaïne paraissent mettre en évidence les faits suivants :

1° Disparition des mouvements intestinaux pour les fortes doses « *in vitro* » (10 à 20 milligrammes).

2° Ralentissement des mouvements intestinaux par les doses

moyennes « *in vitro* » (1 à 5 milligrammes) et par les doses employées « *in vivo* » (1, 5 et 10 milligrammes).

3° Diminution d'amplitude pour les doses moyennes « *in vitro* » (1 à 5 milligrammes) ; accroissement d'amplitude d'autant plus accusé que la dose injectée est plus forte « *in vivo* ».

4° Accroissement du tonus par les doses faibles et moyennes (maximum 2 milligrammes « *in vitro* »), renforcé par la choline pour les doses faibles, diminué pour les doses moyennes.

Diminution du tonus par les fortes doses (10 à 20 milligrammes) « *in vitro* ».

5° Intervention de la choline dans les actions excitantes ou déprimantes des différentes doses de thébaïne « *in vitro* ».

6° Diffusion diminuée de la choline et des autres substances excito-toniques pour les anses de lapins injectés par 10 milligrammes de chlorhydrate de thébaïne.

7° Sensibilité de l'intestin aux substances excito-toniques diminuée pour les anses de lapins traités par 1 à 5 milligrammes, accrue pour les anses de lapins traités par 10 milligrammes.

8° Formation tant « *in vitro* », qu' « *in vivo* » de complexes ou de combinaisons choline-thébaïne :

a) à faible teneur en thébaïne et à propriétés hypertoniques considérables ;

b*)* à fortes teneur en thébaïne et à propriétés hypertoniques faibles.

IX. ACTION DU CHLORHYDRATE DE NARCÉINE SUR L'INTESTIN.

A. — Première série d'expériences.

ACTION DU CHLORHYDRATE DE NARCÉINE « IN VITRO ».

1° Action du chlorhydrate de narcéine directement ajouté au Tyrode entourant l'anse normale.

Lorsqu'on ajoute au Tyrode dans lequel baigne une anse intestinale normale des doses de chlorhydrate de narcéine variant de 0.25 à 60 milligrammes, on constate les variations suivantes dans le tonus, le rythme et l'amplitude de ces anses : (Graphique A).

a) *Dose de* 0.25 *milligramme dans* 125 *cm*^{3} *de Tyrode.*
Aucune élévation tonique.
Rythme et amplitude non modifiés.
b) *Dose de* 0.5 *milligramme.*
Elévation de 8 millimétres.
Rythme et amplitude non modifiés.
c) *Dose* de 1 *milligramme.*
Elévation tonique de 14 millimètres.
Rythme et amplitude inchangés.

d) *Dose de 2 milligrammes.*

Elévation tonique maxima : 17 millimètres ; réaction tonique de longue durée (plus de 10 minutes).

Rythme et amplitude non modifiés.

e) *Dose de 5 milligrammes.*

Elévation tonique insignifiante.

Rythme et amplitude non modifiés.

f) *Doses de 10, 20 et 40 milligrammes.*

Elévation tonique insignifiante.

Le rythme n'est pas modifié à ces doses.

L'amplitude n'a pas varié lors de l'addition de 5 à 10 milligrammes de chlorhydrate de narcéine au Tyrode entourant les anses.

La dose de 20 milligrammes a diminué l'amplitude de 5 millimètres pendant un court laps de temps (3').

La dose de 40 milligrammes a diminué l'amplitude de 6 millimètres et cette diminution a persisté pendant les 30 minutes qui ont suivi l'addition de l'alcaloïde.

g) *Dose de 60 milligrammes.*

Dépression tonique assez marquée.

Rythme non modifié. Amplitude diminuée de 8 à 9 millimètres, devenue très faible. Cette diminution de l'amplitude persiste pendant plus de 30 minutes.

En résumé : Le chlorhydrate de narcéine modifie la motilité intestinale de la façon suivante :

1° Le tonus croît légèrement jusqu'à la dose de 2 milligrammes ; il ne se modifie pas aux doses inférieures à 0.5 milligramme et supérieures à 5 milligrammes.

2° Le rythme n'est nullement influencé par l'addition de quantités variables de chlorhydrate de narcéine.

3° L'amplitude, non modifiée aux doses inférieures à 20 milligrammes, diminue progressivement pour 20 à 60 milligrammes.

2° *Action du chlorhydrate de narcéine sur des anses normales plongeant depuis* 10 *minutes dans un diffusat normal.*

Si l'on maintient au contact d'anses normales un diffusat normal, puis que 10 minutes plus tard (laps de temps au bout duquel le tonus est revenu à son point initial) on y ajoute différentes doses de chlorhydrate de narcéine, il se produit (graphique C.) :

1° des réactions toniques insignifiantes pour 0.5, à 5 milligrammes de chlorhydrate de narcéine ;

2° des réactions toniques notables pour 10 et 20 milligrammes;

3° une réaction faible pour 40 milligrammes;

4° aucune modification du tonus pour 60 milligrammes.

Le rythme et l'amplitude n'ont pas été modifiés par l'addition au Tyrode de ces différentes doses de chlorhydrate de narcéine.

3° *Action du chlorhydrate de narcéine sur des anses normales restées pendant* 10 *minutes au contact de Tyrode cholinisé.*

Si l'on maintient des anses normales dans 125 cm³ de Tyrode contenant 10 milligrammes de chlorhydrate de choline, puis que 10

minutes plus tard (laps de temps au bout duquel le tonus est revenu à sa valeur initiale) on y ajoute 0.5, 2, 10, 20, 40 ou 60 milligrammes de chlorhydrate de narcéine, il se produit (graphique E), des réactions toniques insignifiantes pour les doses de 0.5, 2 et 20 milligrammes, une élévation légère pour 10 milligrammes, une dépression tonique de quelques millimètres pour 40 à 60 milligrammes.

On peut rapprocher ces résultats de ceux obtenus en faisant agir les mêmes doses de cet alcaloïde sur une anse normale mise pendant 10 minutes au contact d'un diffusat normal (graphique C.).

Dans les deux cas, il faut davantage de chlorhydrate de narcéine pour amener le maximum de la réaction tonique que pour les anses plongées dans du Tyrode neuf (graphique A).

Le rythme et l'amplitude ne sont pas modifiés chez les anses semblablement traitées.

La réaction tonique amenée par les doses excitatrices de narcéine (0.5 à 2 milligrammes) diminue notablement lorsque les anses intestinales ont été impressionnées au préalable par la choline et les autres substances excito-péristaltiques.

4° *Action sur l'anse normale de mélanges de chlorhydrate de choline et de chlorhydrate de narcéine préparés depuis dix minutes.*

Si l'on compare l'action de différents mélanges composés d'une part de 10 milligrammes de chlorhydrate de choline, d'autre part de différentes doses de chlorhydrate de narcéine (0.5 à 60 milligrammes), on constate que plus la dose d'alcaloïde entrant dans la composition du mélange est forte, moins la réponse tonique est manifeste (graphique G.).

Le mélange composé de 0.5 milligramme de chlorhydrate de narcéine et de 10 milligrammes de chlorhydrate de choline amène une réaction tonique plus intense et plus longue que la choline seule (graphique G, ligne pointillée). Si l'on compare les graphiques A et G, on observe une élévation tonique supérieure à la somme algébrique des constituants du mélange.

Le mélange contenant 2 milligrammes de chlorhydrate de narcéine ne modifie pas l'intensité de la réaction tonique bien que cette quantité d'alcaloïde employée seule donne l'élévation maxima du tonus.

Aux doses plus élevées de chlorhydrate de narcéine (10 à 60 milligrammes), la réponse tonique est moindre que pour la choline seule ; la durée de la réaction tonique dépasse 10 minutes pour les mélanges renfermant 20 à 60 milligrammes de chlorhydrate de narcéine.

Le rythme et l'amplitude ne sont pas modifiés sous l'influence ces différents mélanges.

5° *Action du chlorhydrate de choline sur des anses normales restées pendant* 10 *minutes dans du Tyrode contenant du chlorhydrate de narcéine.*

La réaction tonique produite par 10 milligrammes de chlorhydrate de choline additionné au Tyrode entourant des anses normales mises pendant 10 minutes au contact de 0.5 milligramme de chlorhydrate de narcéine, a une valeur normale (graphique I, ligne pointillée).

L'intensité de la réaction tonique diminue de moitié pour les anses mises au contact de 1 milligramme de chlorhydrate de narcéine, mais la durée de la réaction s'accroît beaucoup. Pour les doses supérieures de cet alcaloïde (10 à 60 milligrammes), l'intensité de la réponse tonique diminue graduellement. La durée de la réaction tonique est normale ou légèrement diminuée.

6° *Action sur l'anse normale de l'addition simultanée de chlorhydrate de choline et de chlorhydrate de narcéine.*

Nous avons laissé des mélanges de 10 milligrammes de chlorhydrate de choline et de 0,5 milligramme de chlorhydrate de narcéine pendant dix minutes à la température de la chambre, puis nous avons comparé leur action à celle de l'addition des mêmes doses de chlorhydrate de choline et de chlorhydrate de narcéine ajoutées séparément au moyen de deux pipettes au Tyrode dans lequel baignent les anses normales.

L'élévation tonique produite par l'addition simultanée de ces produits est très analogue à celle obtenue en ajoutant le mélange préparé depuis dix minutes (figure 13). La narcéine ne se comporte donc pas comme la morphine et rien ne nous permet de supposer la formation de complexes hypertoniques entre la choline et la narcéine.

7° *Action du chlorhydrate de narcéine sur les anses décholinisées.*

L'addition de 1 à 5 milligrammes de chlorhydrate de narcéine au Tyrode dans lequel baignent les anses normales produit, comme nous l'avons déjà vu (graphique A), une excitation notable du tonus.

Ces mêmes doses excitantes d'alcaloïde n'amènent aucune modification dans le tonus des anses décholinisées. L'addition de choline au Tyrode entourant les anses décholinisées n'a pas rendu à la narcéine son action excitatrice.

RÉSUMÉ DES EXPÉRIENCES « IN VITRO »

De l'ensemble de ces expériences se dégagent les conclusions suivantes :

1° L'amplitude est diminuée par 20 à 60 milligrammes de chlorhydrate de narcéine.

2° Le chlorhydrate de narcéine excite à doses appropriées (0.5 à 5 milligrammes) les tonus des anses intestinales normales. L'optimum d'accroissement s'observe sous l'influence de 2 milligrammes (graphique A).

3° Cette action excitatrice est augmentée par les substances excito-péristaltiques des diffusats (graphiques A, C).

4° La réaction tonique due à la choline est diminuée pour les

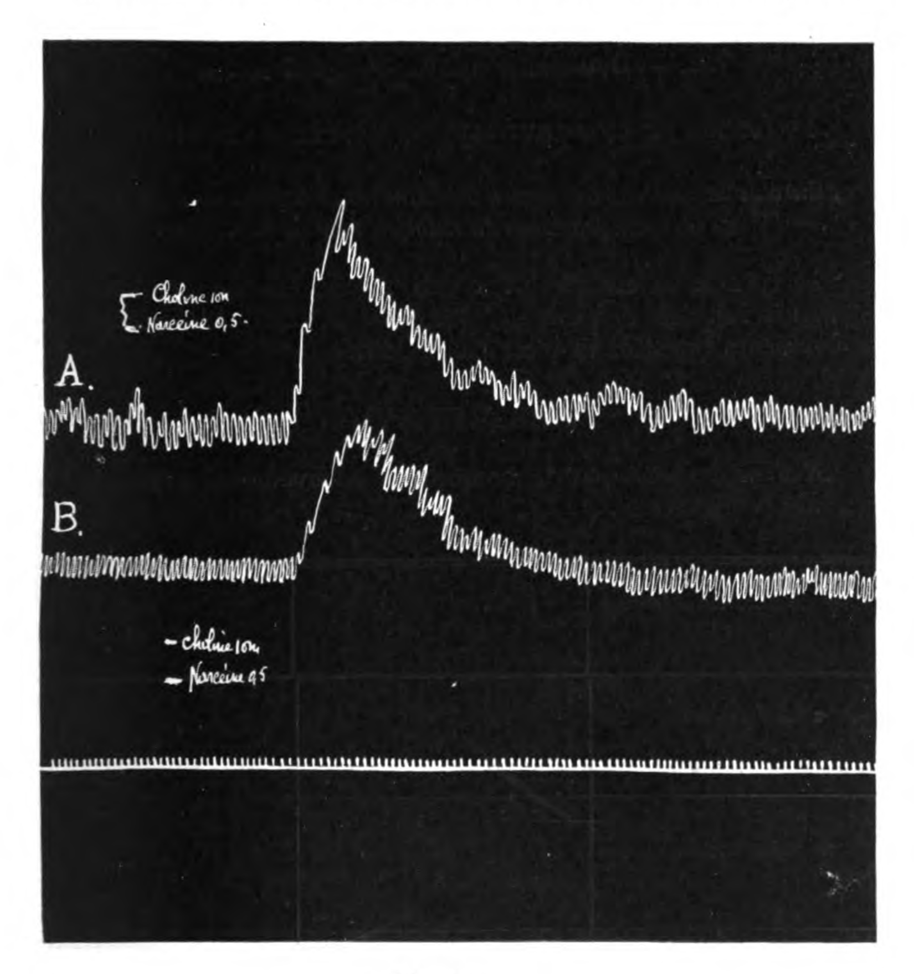


Fig. 13.

Figure 13. — Mouvements de deux anses intestinales de lapin normal.

En A : addition au liquide de Tyrode d'un mélange de chlorhydrate de choline (10 milligr.) et de chlorhydrate de narcéine 5 (milligr.), préparé depuis 10 minutes.

En B : addition séparée et extemporanée au liquide de Tyrode des mêmes doses de chlorhydrate de narcéine et de chlorhydrate de choline. Temps indiqué toutes les six secondes.

anses impresssionnées 10 minutes auparavant par 1 milligramme ou davantage de chlorhydrate de narcéine (graphique I).

5° L'intensité de la réaction tonique due à la choline est accrue lorsque cette choline est restée dix minutes en contact avec 0.5 milligramme de chlorhydrate de narcéine; elle diminue à partir du mélange renfermant 10 milligrammes de chlorhydrate de narcéine, et ceci d'autant plus que la dose de narcéine est plus forte (graphique G).

B. — **Deuxième série d'expériences.**

ACTION DU CHLORHYDRATE DE NARCÉINE « IN VIVO »

1° *Allure de la motilité des anses intestinales de lapins injectés par 2, 20 ou* 60 *milligrammes de chlorhydrate de narcéine.*

Le rythme intestinal est d'une façon générale accéléré pour les lapins injectés de narcéine. (Tableau XVIII). L'amplitude des mouvements intestinaux n'est pas modifiée.

TABLEAU XVIII.

Rythme indiqué par le nombre de mouvements péristaltiques pendant 2 minutes.

Doses de narcéine injectées aux lapins.	Rythme des anses narcéinisées	Rythme des anses normales.
2 milligrammes	45 48	38 40
20 milligrammes	48 43	38 40
60 milligrammes	50 50	50 47

2° *Sensibilité au diffusat normal des anses de lapins narcéinisés.*

Si l'on compare la réaction tonique produite par le même diffusat normal sur des anses de lapins soit normaux, soit narcéinisés, on

constate toujours une élévation tonique beaucoup plus forte pour les anses normales (graphique K. ligne pointillée).

Les anses provenant de lapins narcéinisés par 2, 20 et 60 milligrammes réagissent de plus en plus énergiquement au diffusat normal (graphique K).

Lorsqu'on remplace le Tyrode entourant l'anse par un diffusat normal, le rythme diminue chez les lapins normaux ou narcéinisés (tableau XIX).

TABLEAU XIX.

Rythme (nombre de mouvements en 2 minutes) avant et après le remplacement du Tyrode par le diffusat normal chez des lapins normaux ou narcéinisés.

Anses narcéinisées		Anses normales.	
Rythme		Rythme	
Avant	Après	Avant	Après
47	36	40	30
32	26	30	25
43	35	32	26
40	36	38	32
50	43	50	36

L'amplitude, diminuée au début de l'action d'un diffusat normal, revient rapidement à sa valeur initiale.

3° *Action sur l'anse normale d'un diffusat d'anses intestinales de lapins narcéinisés.*

Les diffusats provenant des lapins injectés au moyen de 20 milligrammes de chlorhydrate de narcéine provoquent une réaction tonique plus intense que le diffusat normal. La durée de l'excitation tonique est prolongée pour les diffusats provenant de lapins ayant reçu 20 ou 60 milligrammes (graphique L). La réaction tonique a son maximum d'intensité pour les diffusats provenant des animaux traités par 20 milligrammes.

Le rythme est toujours ralenti lorsqu'on remplace le Tyrode entourant l'anse par un diffusat narcéinisé (tableau XX).

TABLEAU XX.

Rythme (nombre de mouvements en 2 minutes) avant et après le remplacement du Tyrode par un diffusat narcéinisé provenant de lapins traités par

2 mmg.		20 mmg.		60 mmg.	
avant	après	avant	après	avant	après
45	35	40	32	50	38

L'amplitude est accrue pour les diffusats provenant de lapins qui ont reçu 2 milligrammes et diminuée pour les autres (tableau XXI).

TABLEAU XXI.

Amplitude moyenne (en millimètres) avant et après le remplacement du Tyrode entourant des anses normales par un diffusat narcéinisé provenant de lapins traités par

2 mmg.		20 mmg.		60 mmg.	
avant	après	avant	après	avant	après
10	12	10	8	12	9

4° *Action du chlorhydrate de choline sur les anses de lapins narcéinisés.*

La réaction tonique à l'addition de chlorhydrate de choline est normale pour les anses de lapins injectés de 2 milligrammes (graphique M, ligne pointillée); augmentée pour ceux injectés de 20 milligrammes; au contraire, nettement diminuée pour les lapins traités par 60 milligrammes (graphique M).

L'amplitude et le rythme ne sont guère modifiés par l'addition de chlorhydrate de choline à des anses semblablement traitées.

Si l'on compare les graphiques L et M, on voit que les anses de lapins traités par 20 milligrammes de chlorhydrate de narcéine répondent plus énergiquement aux substances excito-péristaltiques et à la choline que les anses provenant d'animaux injectés au moyen de doses moindres ou supérieures.

RÉSUMÉ DES EXPÉRIENCES « IN VIVO ».

De l'ensemble des expériences faites avec des anses de lapins ayant reçu 3 à 4 heures auparavant 2, 20 ou 60 milligrammes de chlorhydrate de narcéine, on peut tirer les conclusions suivantes :

1° Le rythme est accéléré, l'amplitude n'est pas modifiée.

2° Les anses de lapins qui ont reçu de la narcéine réagissent moins bien aux substances excito-péristaltiques que les anses normales (graphique K).

3° Les diffusats provenant des anses de lapins injectés par 20 milligrammes provoquent sur les anses normales (graphique L) des réactions toniques supérieures aux autres diffusats narcéinisés.

4° Les anses de lapins traités par 20 milligrammes réagissent plus énergiquement à la choline que les anses provenant d'animaux injectés au moyen de doses moindres ou supérieures (graphique M).

5° La réaction tonique due à la choline est plus intense pour les anses narcéinisées par 20 milligrammes que pour les anses normales (graphique M).

C. — Troisième série d'expériences.

RECHERCHE DE LA CHOLINE ET DE LA NARCÉINE DANS LES DIFFUSATS NARCÉINISÉS.

a) *Recherche de la choline.*

Si l'on ajoute au liquide irriguant le cœur isolé de grenouille le résidu provenant du diffusat narcéinisé, on n'observe aucune modification dans la vitesse et l'amplitude des mouvements cardiaques. Au contraire, l'addition du résidu provenant d'un diffusat normal entraîne déjà un ralentissement et une diminution considérable de l'amplitude des battements cardiaques. Ceci semble donc prouver que les anses intestinales des lapins traités par 20 à 40 milligrammes de chlorhydrate de narcéine laissent diffuser moins de choline que les asnes normales.

b) *Recherche de la narcéine.*

Ainsi que nous avons pu nous en assurer, les réactions chimiques ne permettent pas de caractériser la présence de narcéine dans les diffusats provenant d'animaux injectés de cet alcaloïde.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES POUR LA NARCÉINE.

Les trois séries d'expériences faites avec le chlorhydrate de narcéine paraissent mettre en évidence les faits suivants :

1° Accélération des mouvements intestinaux « *in vivo* ».

2° Diminution de l'amplitude « *in vitro* » par les doses fortes (20 à 60 milligrammes).

3° Accroissement du tonus par les doses moyennes (maximum 2 milligrammes « in vitro »), renforcé dans une certaine mesure par les substances excito-péristaltiques.

4° Diffusion diminuée de la choline.

5° Diminution de la sensibilité de l'intestin vis-à-vis des substances excito-péristaltiques.

X. ACTION DU CHLORHYDRATE DE NARCOTINE SUR L'INTESTIN.

A. — Première série d'expériences.

ACTION DU CHLORHYDRATE DE NARCOTINE « IN VITRO ».

1° *Action du chlorhydrate de narcotine directement ajouté au Tyrode entourant une anse intestinale de lapin normal.*

Lorsqu'on ajoute au Tyrode dans lequel baigne une anse intestinale normale des doses de chlorhydrate de narcotine allant de 0.15 à 10 milligrammes, on constate (graphique B) une dépression tonique très faible pour 0.15 et 0.25 milligramme, de plus en plus accentuée pour les doses suivantes.

Lorsque les mouvements intestinaux disparaissent presqu'aussitôt sous l'influence de la narcotine (10 milligrammes), l'abaissement du tonus est parfois moins considérable que pour les doses plus faibles (5 milligrammes) qui ne suppriment pas la motilité (figure 14).

Comme le montre le tableau XXII, le rythme n'est pas modifié aux doses de 0.15 à 0.5 milligramme. Il a diminué aux doses de 1 à 5 milligrammes.

L'amplitude n'est pas modifiée par l'addition de 0.15 milligramme; elle diminue progressivement sous l'influence de 0,25 à 5 milligrammes.

Les mouvements intestinaux ont disparu à la dose de 10 milligrammes, parfois très vite, d'autres fois seulement après plus de dix minutes.

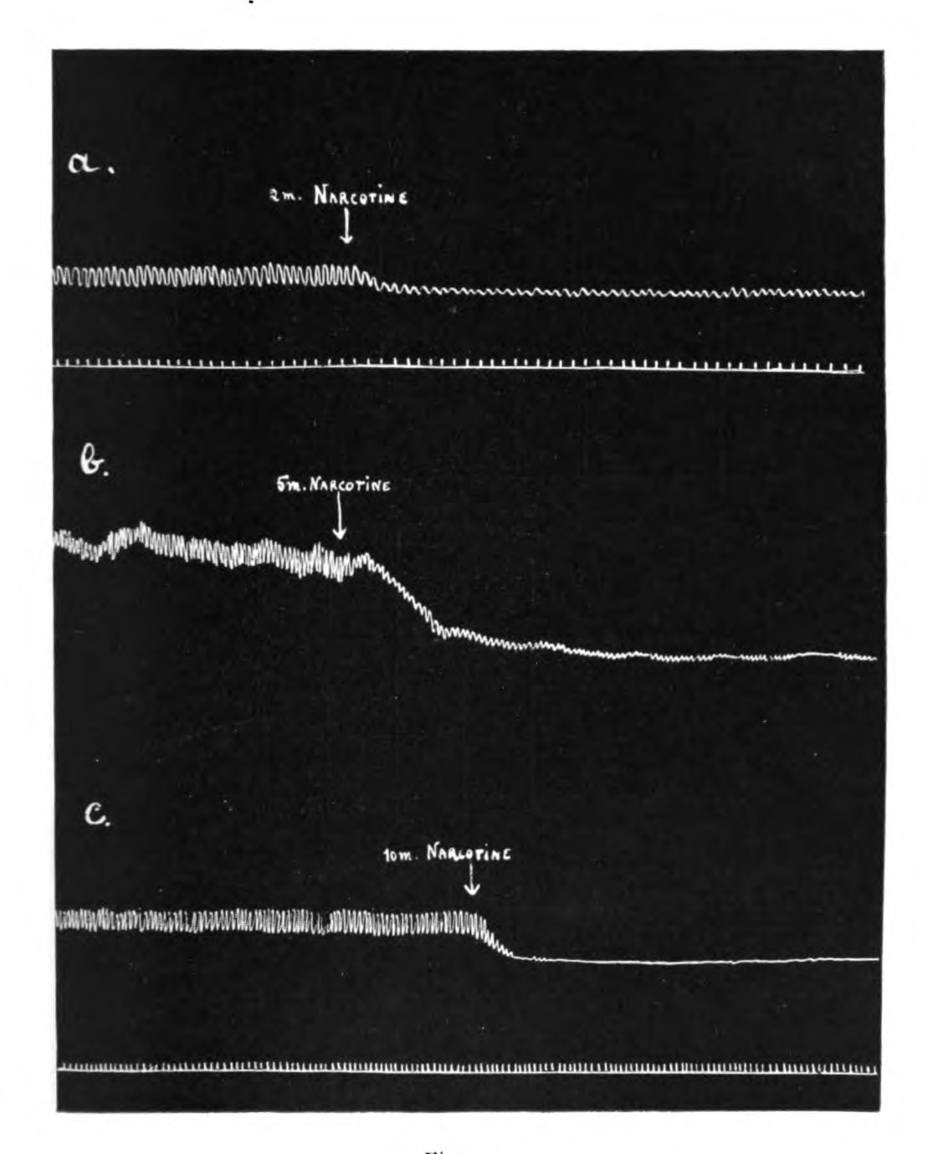


Fig. 14.

Figure 14. — Mouvements de trois anses intestinales de lapins normaux.
On ajoute en *a* : 2 milligrammes de chlorhydrate de narcotine ; en *b* : 5 milligrammes de chlorhydrate de narcotine ; en *c* : 10 milligrammes de chlorhydrate de narcotine.

TABLEAU XXII.

Montrant les variations du rythme et de l'amplitude avant et après l'addition au Tyrode entourant des anses normales de différentes doses de chlorhydrate de narcotine.

	0.15 mmg.		0.25 mmg.		0.5 mmg.		1 mmg.		2 mmg.	
	av.	ap.	av.	ap.	av.	ap.	av.	ap.	av.	ap.
Rythme	30	30	40	40	40	40	32	27	41	40
Amplitude	10	10	6	4	6	4	6	3	10	2

	5 mmg.		10 mmg.	
	av.	ap.	av.	ap.
Rythme.....	32	30	38	0
Amplitude...	6	1	7	0

En résumé, nous constatons qu'« *in vitro* » le chlorhydrate de narcotine exerce, déjà à des doses relativement faibles, une action inhibitrice sur le tonus, le rythme et l'amplitude.

2° *Action du chlorhydrate de narcotine sur des anses intestinales plongeant depuis* 10 *minutes dans un diffusat normal.*

Les diverses doses de chlorhydrate de narcotine produisent les mêmes modifications du tonus, du rythme et de l'amplitude sur des anses maintenues 10 minutes au contact d'un diffusat normal que sur des anses plongeant dans du Tyrode (graphique D.).

3° *Action du chlorhydrate de narcotine sur des anses normales restées pendant dix minutes au contact de Tyrode cholinisé.*

Si l'on maintient des anses intestinales dans 125 cm³ de Tyrode contenant 10 milligrammes de chlorhydrate de choline, puis que 10 minutes plus tard (laps de temps au bout duquel le tonus a repris sa valeur initiale), on y ajoute 0.15, 0.25, 1 ou 2 milligrammes de chlorhy-

drate de narcotine, il se produit des dépressions toniques plus intenses (graphique F) que celles obtenues en faisant agir les mêmes doses d'alcaloïde sur une anse normale (graphique B).

Nous constatons, en outre, que la dépression du tonus est de plus en plus accusée et met de plus en plus de temps à se produire au fur et à mesure que les doses d'alcaloïde deviennent plus fortes.

Pour les anses impressionnées par la choline, le retour du tonus à son point initial ne s'était pas effectué 25 minutes après l'addition de 0.25 à 2 milligrammes de narcotine.

Le rythme n'a pas changé.

L'amplitude ne s'est pas modifiée pour les doses de 0.15, 0.25 ou 1 milligramme de chlorhydrate de narcotine. Elle a nettement diminué pour la dose de 2 milligrammes, puis après quelques minutes les mouvements intestinaux ont disparu.

En somme, les anses intestinales impressionnées par le chlorhydrate de choline ont accusé une sensibilité beaucoup plus marquée que les anses normales à l'action hypotonisante de 0.5 à 2 milligrammes de chlorhydrate de narcotine.

4° *Action sur l'anse normale de mélanges de chlorhydrate de choline et de chlorhydrate de narcotine préparés depuis dix minutes.*

L'addition de 0.25 à 0.5 milligramme de chlorhydrate de narcotine et 10 milligrammes de chlorhydrate de choline accroît beaucoup la durée de la réaction tonique sans guère modifier son intensité (graphique H), bien que l'addition de 0.25 à 0.5 milligramme de chlorhydrate de narcotine à 125 cm³ de liquide de Tyrode diminue légèrement le tonus.

Aux doses de 1 à 3 milligrammes de chlorhydrate de narcotine, l'action tonique de la choline diminue nettement en intensité, mais la durée de la réaction tonique continue à être plus forte qu'en l'absence de narcotine ; l'intensité et la durée vont en diminuant au fur et à mesure que la quantité d'alcaloïde entrant dans la composition du mélange s'accroît (graphique H).

Le mélange composé de 10 milligrammes de chlorhydrate de choline et de 3 milligrammes de chlorhydrate de narcotine a produit une diminution notable et persistante du tonus de l'anse normale.

On est tenté de rapprocher ces résultats de l'exagération des effets hypotoniques par le traitement préalable des anses par la choline (graphique F) et d'admettre l'intervention de complexes et de combinaisons narcotine-choline à propriétés hypotoniques notables.

Le rythme et l'amplitude ne sont pas modifiés pour les mélanges contenant 0.5 milligramme à 3 milligrammes de chlorhydrate de narcotine, ; ils diminuent beaucoup pour le mélange reufermant 10 miligrammes de chlorhydrate de narcotine et les mouvements intestinaux peuvent même finir par disparaître dans ce cas.

5° *Action du chlorhydrate de choline sur des anses normales restées pendant dix minutes dans du Tyrode contenant du chlorhydrate de narcotine.*

Nous avons ajouté 0.25 milligramme à 10 milligrammes de chlorhydrate de narcotine au liquide de Tyrode (125 cm^3) dans lequel baignent les anses normales, puis après 10 minutes nous y avons introduit 10 milligrammes de chlorhydrate de choline. Nous obtenons de cette manière l'action de la choline sur des anses impressionnées par la narcotine. La réaction tonique produite par la choline sur des anses traitées auparavant par 0.25 milligramme à 2 milligrammes de narcotine décroît au fur et à mesure que la dose s'élève (graphique J).

La choline est dépourvue de toute action sur le tonus des anses impressionnées par 5 à 10 milligrammes de chlorhydrate de narcotine.

Le rythme et l'amplitude n'ont pas été modifiés par l'addition de choline aux anses traitées par ces doses.

Les anses intestinales restées 10 minutes dans du Tyrode contenant 10 milligrammes de chlorhydrate de narcotine ne montrent plus de mouvements. L'addition ultérieure de 10 milligrammes de chlorhydrate de choline n'a rien changé à cet état.

6° *Action sur l'anse normale de l'addition simultanée de chlorhydrate de choline et de chlorhydrate de narcotine.*

Nous avons laissé des mélanges de chlorhydrate de choline et de 0.25 à 1 milligramme de chlorhydrate de narcotine pendant dix minutes à la température de la chambre, puis nous avons comparé leur action à celle de l'addition des mêmes doses de chlorhydrate de choline et de chlorhydrate de narcotine ajoutées séparément au moyen de deux pipettes au Tyrode dans lequel baignent les anses normales.

L'élévation tonique produite par l'addition simultanée de ces produits est très analogue à celle obtenue en ajoutant le mélange préparé depuis dix minutes. Nous n'avons pas pu mettre en évidence dans cette série d'expériences la formation de complexes hypotoniques entre la choline et la narcotine.

7° *Action du chlorhydrate de narcotine sur les anses décholinisées.*

L'addition de 1 à 5 milligrammes de chlorhydrate de narcotine au Tyrode dans lequel baignent les anses normales a produit, comme nous l'avons déjà vu (graphique B), une dépression tonique notable et une diminution marquée de l'amplitude.

On obtient exactement les mêmes réactions avec des anses décho-

linisées. L'addition de chlorhydrate de choline au Tyrode entourant les anses décholinisées n'a pas exagéré l'action dépressive de la narcotine.

RÉSUMÉ DES EXPÉRIENCES « IN VITRO ».

De l'ensemble de ces expériences se dégagent les conclusions suivantes :

1° Les mouvements intestinaux sont abolis à la dose de 10 milligrammes.

2° Le rythme est ralenti pour les doses supérieures à 1 milligramme.

3° L'amplitude diminue progressivement pour les doses supérieures à 0,15 milligramme.

4° Le chlorhydrate de narcotine déprime le tonus des anses intestinales normales (graphique B) ou décholinisées.

Les effets hypotoniques du chlorhydrate de narcotine sont d'autant plus accusés que la dose est plus considérable.

5° Cette action dépressive est légèrement renforcée par la choline (graphique F).

6° La choline exerce sur les anses impressionnées auparavant par la narcotine des effets hypertoniques d'autant moins accusés que dose de narcotine a été plus considérable ; la réaction tonique due à la choline n'existe plus pour les anses impressionnées dix minutes auparavant par 5 milligrammes de chlorhydrate de narcotine ou davantage (graphique J).

7° La choline paraît former avec la narcotine des complexes ou des combinaisons à effets hypotoniques notables.

B. — Deuxième série d'expériences.

ACTION DU CHLORHYDRATE DE NARCOTINE « IN VIVO ».

1° *Allure de la motilité des anses intestinales de lapins injectés de chlorhydrate de narcotine.*

Le rythme n'a pas changé chez des lapins qui ont reçu des doses de 5, 20, 60 milligrammes de chlorhydrate de narcotine 3 à 4 heures auparavant.

L'amplitude des anses provenant de lapins narcotinisés est notablement diminuée si on la compare à celle des anses normales correspondantes (tableau XXIII).

TABLEAU XXIII.

Amplitude moyenne 1°) chez les lapins narcotinisés par :

5 mmg.	20 mmg.	60 mmg.
3 millimètres	2 millimètres	3 millimètres

2°) chez les lapins normaux témoins :

8 millimètres	14 millimètres	7 millimètres

2° *Sensibilité au diffusat normal des anses de lapins narcotinisés.*

Les anses des lapins injectés de chlorhydrate de narcotine répondent peu énergiquement à l'action tonique d'un diffusat normal et cette réponse est d'autant plus faible que l'animal a reçu une dose plus forte de narcotine au préalable ; le diffusat normal n'a plus aucune action tonique sur les anses de lapins traités par 60 milligrammes de narcotine (graphique K).

Le diffusat normal diminue notablement la fréquence des mouvements intestinaux des anses provenant d'animaux narcotinisés ou normaux. L'amplitude, un instant réduite au moment de l'addition du diffusat normal, reprend bientôt sa valeur initiale, que ces anses proviennent ou non d'animaux injectés de chlorhydrate de narcotine.

3° *Action sur les anses normales des diffusats d'anses intestinales de lapins narcotinisés.*

Il convient maintenant de comparer entre elles les variations du tonus après le remplacement du Tyrode entourant les anses normales par les diffusats narcotinisés.

Ceux-ci provoquent une réaction d'intensité inférieure à la normale (graphique L, ligne pointillée) et d'autant plus faible qu'ils proviennent d'animaux traités par une dose plus considérable de narcotine (graphique L).

La durée de la réaction est prolongée pour les diffusats provenant de lapins traités par 60 milligrammes.

Le rythme est toujours ralenti lorsqu'on remplace le Tyrode entourant les anses par des diffusats narcotinisés (tableau XXIV).

TABLEAU XXIV.

Rythme (nombre de mouvements en deux minutes) avant et après le remplacement du Tyrode par un diffusat narcotinisé provenant de lapins traités par :

5 mmg.		20 mmg.		60 mmg.	
avant	après	avant	après	avant	après
35	20	30	31	32	28

L'amplitude, un instant réduite au moment de l'addition des extraits narcotinisés, a repris ensuite sa valeur initiale.

4° *Action du chlorhydrate de choline sur les anses de lapins narcotinisés*

Chez les lapins qui ont reçu 5 milligrammes de chlorhydrate de narcotine, nous avons constaté une réaction tonique normale lors de l'addition de 10 milligrammes de chlorhydrate de choline (graphique M).

Chez ceux injectés par 20 ou 60 milligrammes, l'élévation du tonus est beaucoup moins accentuée que pour les anses normales, comme s'il s'était formé des complexes choline-narcotine diminuant l'action hypertonique propre de la choline.

L'amplitude et le rythme ne sont pas modifiés par l'addition de choline à des anses narcotinisées.

RÉSUMÉ DES EXPÉRIENCES « IN VIVO ».

De l'ensemble des expériences faites avec des anses de lapins ayant reçu 3 à 4 heures auparavant 5, 20 ou 60 milligrammes de chlorhydrate de narcotine on peut tirer les conclusions suivantes :

1° L'amplitude est diminuée.

2° Les anses de lapins qui ont reçu de la narcotine produisent moins de substances excito-péristaltiques (graphique L) et réagissent moins bien à ces composés que les anses normales (graphique K).

3° La réaction tonique due à la choline est diminuée pour les anses provenant de lapins injectés par 20 ou 60 milligrammes (graphique M).

4° La narcotine peut former avec la choline et les autres substances excito-péristaltiques des complexes ou des combinaisons à propriétés hypotoniques.

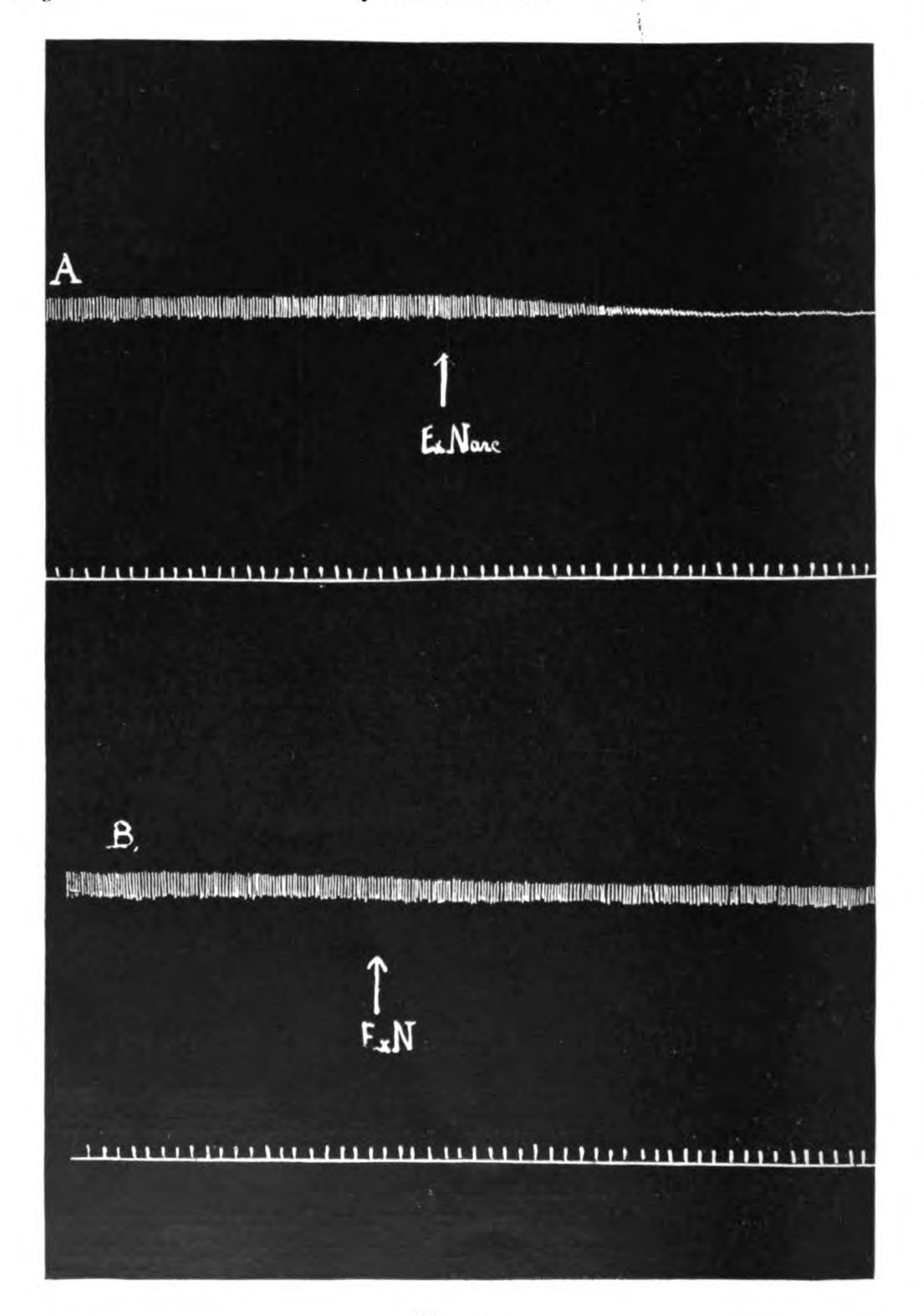


Fig. 15.

Figure 15. — Tracé ventriculaire pendant l'action sur le cœur de grenouille d'une solution de RINGER contenant :

En A : l'acétylcholine extraite d'un diffusat narcotinisé (Ex Narc).

En B : l'acétylcholine extraite d'un diffusat normal (ExN).

Temps indiqué toutes les six secondes.

C. — Troisième série d'expériences.

RECHERCHE DE LA CHOLINE ET DE LA NARCOTINE DANS LES DIFFUSATS NARCOTINISÉS.

a. *Recherche de la choline.*

Nous avons comparé sur le cœur isolé de grenouille des solutions de Ringer contenant l'acétylcholine provenant soit d'un diffusat normal, soit d'un diffusat de lapin traité par 60 milligrammes de narcotine. Ainsi que nous l'avons vu plus haut (figures 3 et 4), le résidu provenant d'un cm^3 de diffusat normal entraîne le ralentissement et la diminution d'amplitude des battements cardiaques. Si l'on diminue la dose de ce résidu ajouté au liquide de Ringer irriguant le cœur de grenouille, il arrive un moment où l'on n'observe plus de modifications appréciables des battements cardiaques (figure 15, B.)

Si l'on ajoute au liquide de RINGER irriguant le cœur de grenouille le résidu provenant de la même quantité de diffusat narcotinisé, on constate un arrêt presqu'immédiat de cet organe (figure 15, A). Ceci tend à faire croire que le résidu provenant des animaux traités par la narcotine contient plus de choline que le diffusat normal. Or. les expériences effectuées *in vivo* montrent nettement que trois à quatre heures après l'injection sous-cutanée de chlorhydrate de narcotine, l'intestin laisse diffuser moins de substances excito-péristaltiques que normalement.

Comment peut-on expliquer l'apparente contradiction entre les résultats de ces deux séries d'essais?

Le chlorhydrate de narcotine fait disparaître déjà à faibles doses les battements du cœur de grenouille isolé, ainsi que HANZLIK (26) l'a mis en évidence. Il était donc nécessaire de rechercher si de faibles quantités de narcotine ne passaient pas dans les différents solvants employés pour l'extraction et l'isolement de la choline suivant la méthode de REID HUNT (21).

Nous avons dissous dans 4 cm^3 d'acétone 2 à 10 milligrammes de chlorhydrate de narcotine, puis nous avons procédé aux diverses manipulations nécessaires pour extraire et acétyler ensuite la choline. Si l'on ajoute le résidu ainsi obtenu au liquide de Ringer irriguant le cœur de grenouille, on ne constate aucune modification dans le rythme et dans l'amplitude des battements cardiaques (figure 16 A).

Ce fait démontre que ce n'est pas par la présence de narcotine libre dans le résidu d'extraction que l'on doit expliquer l'arrêt rapide du cœur de grenouille.

Dès lors on devait se demander si la narcotine ne pouvait pas former *in vitro* avec la choline un complexe ou une combinaison chimique ayant les caractères de solubilité du chlorhydrate de choline. Nous avons essayé de nous en rendre compte de la façon suivante :

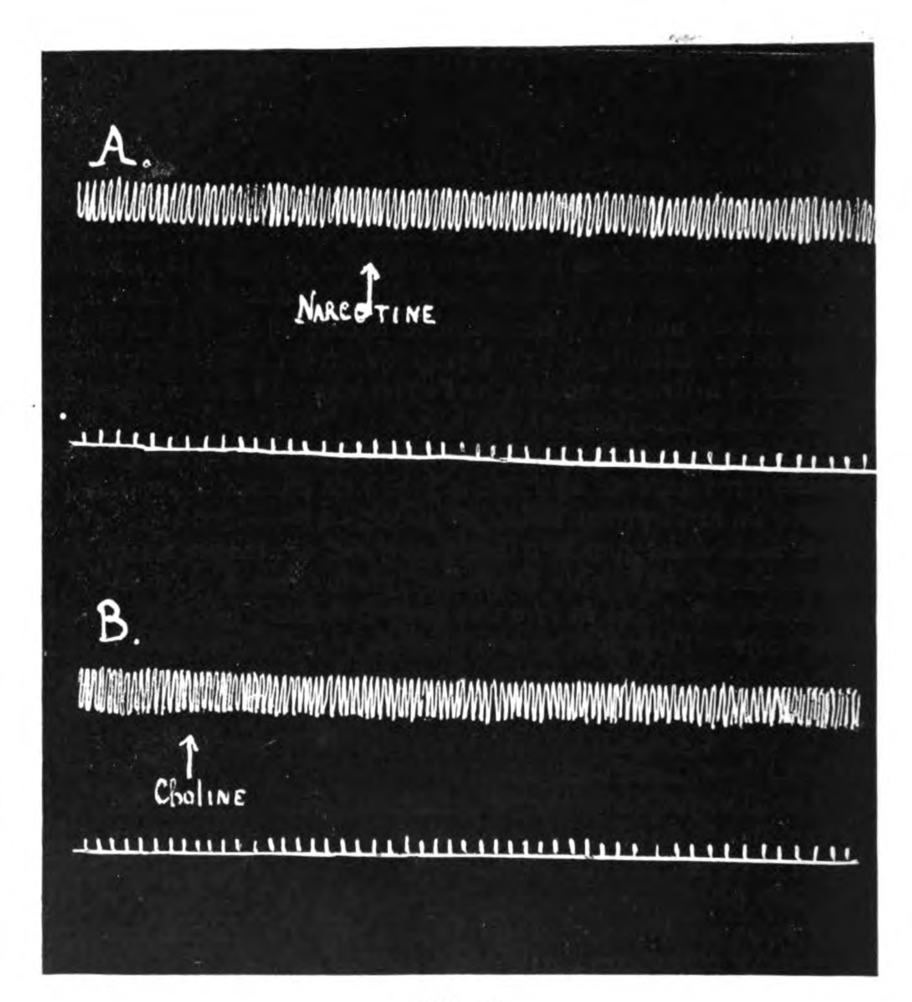


Fig. 16a.

Figure 16a. — En A : tracé ventriculaire d'un cœur de grenouille irrigué par du liquide de RINGER provenant du traitement par la méthode de REID HUNT d'une solution acétonique de chlorhydrate de narcotine (5 milligrammes dans 4 cm^3).

En B: tracé ventriculaire d'un cœur de grenouille irrigué par du liquide de RINGER provenant du traitement par la méthode de REID HUNT d'une solution acétonique de chlorhydrate de choline (4 cm^3 d'acétone + 2 cm^3 d'eau contenant 2 milligrammes de chlorhydrate de choline).

Un premier tube contient 4 cm³ d'acétone et 2 cm³ d'eau renfermant 2 milligrammes de chlorhydrate de choline.

Un deuxième tube contient 4 cm³ d'acétone, auxquels on ajoute, séparément et extemporanément au moyen de deux pipettes, d'une part un cm³ d'eau renfermant deux milligrammes de chlorhydrate de choline, d'autre part un cm³ d'eau renfermant 2 milligrammes de chlorhydrate de narcotine.

Un troisième tube contient 2 cm³ d'eau, renfermant 2 milligrammes de chlorhydrate de choline et 2 milligrammes de chlorhydrate de narcotine. On maintient le mélange pendant 30 minutes à l'étuve à 37° C., puis on y ajoute 4 cm³ d'acétone.

Nous avons traité suivant la méthode de REID HUNT les contenus de ces trois tubes (extraction par l'éther, l'alcool absolu et l'acétone, acétylation du résidu).

Nous avons ensuite comparé sur le cœur de grenouille, l'action des trois résidus ainsi obtenus, ajoutés au liquide de RINGER. Nous avons constaté que pour une dilution donnée, les résidus contenant l'acétylcholine soit du premier, soit du second tube ne modifient pas les battements cardiaques (figure 16, B et C). Au contraire la même quantité de résidu provenant du troisième tube arrête rapidement le cœur de grenouille (figure 16, D).

Après un contact prolongé entre la choline et la narcotine, il semble, par conséquent, se former un complexe ou une combinaison à effets paralysants très puissants sur le cœur isolé de grenouille. Ceci permet de comprendre que le résidu provenant des diffusats narcotinisés a sur cet organe une action inhibitrice supérieure à celle du résidu provenant de la même quantité de diffusat normal, sans qu'il soit nécessaire d'admettre une augmentation de la diffusion de la choline hors de l'intestin chez les lapins soumis à l'influence de la narcotine.

b. *Recherche de la narcotine.*

Ainsi que nous avons pu nous en assurer, les réactions chimiques ne permettent pas de caractériser la présence de narcotine dans les diffusats provenant des animaux injectés par cet alcaloïde.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES POUR LA NARCOTINE.

Les expériences faites avec le chlorhydrate de narcotine paraissent mettre en évidence les faits suivants :

1° Abolition des mouvements intestinaux par les fortes doses *in vitro* (10 milligrammes).

2° Ralentissement des mouvements intestinaux par les doses moyennes *in vitro* (1 à 3 milligrammes).

3° Diminution d'amplitude à toutes les doses tant *in vitro* qu' « *in vivo* ».

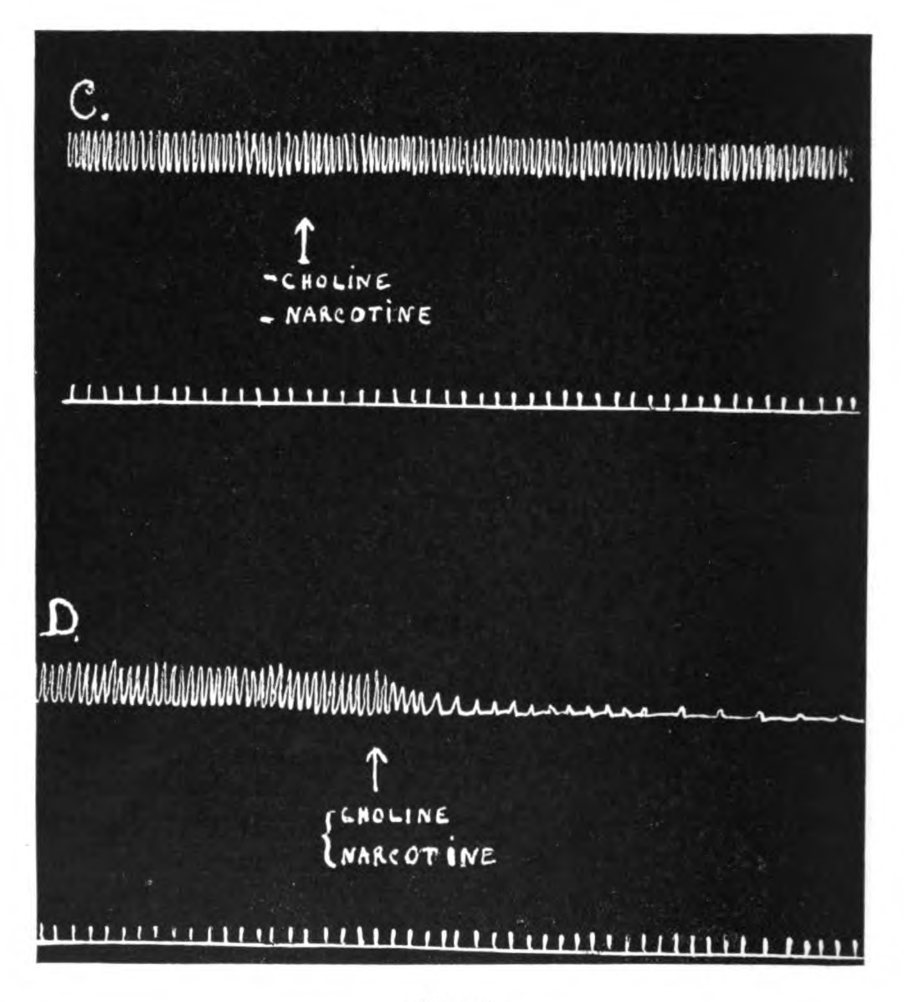


Fig. 16*b*.

Figure 16*b*. — En C : tracé ventriculaire d'un cœur de grenouille irrigué par du liquide de RINGER provenant du traitement par la méthode de REID HUNT de 4 cm³ d'acétone additionné séparément et extemporanément de chlorhydrate de choline (2 milligrammes dans 1 cm³) et de chlorhydrate de narcotine (2 milligrammes dans 1 cm³).

En D : tracé ventriculaire d'un cœur de grenouille irrigué par du liquide de RINGER provenant du traitement par la méthode de REID HUNT d'un mélange de 2 milligrammes de chlorhydrate de choline et de 2 milligrammes de chlorhydrate de narcotine (dans 2 cm³ d'eau) resté 30 minutes en contact à 37°.

4° Diminution du tonus d'autant plus marquée que la dose est plus forte, encore accentuée par la choline.

5° Diffusion diminuée des substances excito-péristaltiques.

6° Diminution de la sensibilité de l'intestin vis-à-vis de ces substances.

7° Formation, tant « *in vitro* » qu' « *in vivo* », de complexes ou de combinaisons choline-narcotine à action hypotonique.

8° Formation « *in vitro* » de complexes ou de combinaisons choline-narcotine à action paralysante puissante sur le cœur isolé de grenouille.

XI. — ACTION DU CHLORHYDRATE DE CRYPTOPINE SUR L'INTESTIN.

A. — Première série d'expériences.

ACTION DU CHLORHYDRATE DE CRYPTOPINE « IN VITRO ».

1° *Action du chlorhydrate de cryptopine directement ajouté au Tyrode entourant une anse normale.*

Lorsqu'on ajoute à une anse intestinale normale des doses de chlorhydrate de cryptopine variant de 0.5 à 10 milligrammes, on constate les variations suivantes dans le tonus, le rythme et l'amplitude de ces anses (graphique B, tableau XXV) :

a) *Dose de* 0.5 *milligramme, dans* 125 *cm*^{3} *de Tyrode.*

A cette dose, le chlorhydrate de cryptopine ne produit aucune modification du tonus, du rythme et de l'amplitude.

b) *Dose de* 1 *milligramme.*

Le tonus descend de 2 à 3 millimètres en 2 minutes.

Le rythme et l'amplitude diminuent.

c) *Dose de* 2 *milligrammes.*

Le tonus descend de 8 millimètres en 2 minutes.

Rythme et amplitude abaissés.

d) *Dose de* 4 *milligrammes.*

Le tonus descend en 4 minutes de 6 millimètres au-dessous de sa valeur initiale.

Pendant l'abaissement du tonus, le rythme ne se modifie pas. L'amplitude diminue progressivement.

Après quatre minutes, l'intestin n'accuse plus de mouvements. Ceux-ci réapparaissent ensuite, mais avec une faible amplitude.

e) *Dose de* 10 *milligrammes.*

Le tonus descend en 2 minutes 15 secondes de 9 millimètres.

Pendant l'abaissement du tonus le rythme ne se modifie pas, mais l'amplitude devient de plus en plus faible. Après 2 minutes et 15 secondes, les mouvements intestinaux ont disparu, mais quelques minutes plus tard (6 minutes en moyenne) ils reprennent avec une très faible amplitude.

TABLEAU XXV.

Montrant les variations du rythme et de l'amplitude des anses de lapins normaux plongées dans du liquide de Tyrode auquel on ajoute 0.5 à 10 milligrammes de chlorhydrate de cryptopine :

	0.5 mmg.		1 mmg.		2 mmg.		4 mmg.		10 mmg.	
	av.	ap.	av.	ap.	av.	ap.	av.	ap.	av.	ap.
Rythme	32	32	32	28	24	21	28	28	28	28
Amplitude	5	5	10	6	25	10	5	1	6	0.5

En résumé l'action produite par le chlorhydrate de cryptopine est la suivante :

1° A partir d'un milligramme, on observe une diminution du tonus qui s'accentue pour les doses plus considérables (2 à 10 milligrammes).

2° Le rythme diminue aux doses de 1 à 2 milligrammes.

3° L'amplitude diminue progressivement aux doses de 1 à 10 milligrammes.

4° Aux doses de 4 et de 10 milligrammes, les mouvements intestinaux sont supprimés pendant quelques minutes. Cet arrêt de la motilité coïncide avec l'abaissement maximum du tonus.

2° *Action du chlorhydrate de cryptopine sur des anses intestinales normales plongeant depuis* 10 *minutes dans un diffusat normal.*

Si l'on maintient au contact d'anses normales un diffusat normal, puis que 10 minutes plus tard, laps de temps au bout duquel le tonus est revenu à son point initial, on y ajoute 0.5 à 5 milligrammes de chlorhydrate de cryptopine, il se produit (graphique D.) :

a) *Pour la dose de* 0.5 *milligramme.*

Aucune modification dans le tonus, le rythme et l'amplitude.

b) *Pour la dose de* 2 *milligrammes.*

1° Un abaissement du tonus un peu moins considérable que celui obtenu en faisant agir cette même dose d'alcaloïde sur une anse normale ;

2° Aucune modification du rythme ;

3° Une diminution marquée de l'amplitude.

c) *Pour la dose de* 5 *milligrammes.*

1° Un abaissement du tonus de 8 millimètres ;

2° Pas de changement du rythme pendant les 6 premières minutes après l'addition de la seconde dose d'alcaloïde ;

3° Une amplitude qui devient de plus en plus faible. Après 7 minutes les mouvements intestinaux cessent définitivement.

Dans l'ensemble, ces modifications ne diffèrent guère de celles observées sur des anses examinées aussitôt après leur prélèvement.

3° *Action du chlorhydrate de cryptopine sur des anses normales restées pendant* 10 *minutes au contact de Tyrode cholinisé.*

Si l'on maintient des anses normales dans 125 cm^3 de Tyrode contenant 10 milligrammes de chlorhydrate de choline, puis que 10 minutes plus tard (laps de temps au bout duquel le tonus a repris sa valeur initiale), on y ajoute 0.5, 2 ou 5 milligrammes de chlorhydrate de cryptopine, il se produit une dépression tonique insignifiante pour 0.5 milligramme. Les doses de 2 et 5 milligrammes ont produit une dépression plus accentuée du tonus (graphique F) ; celle-ci a lieu plus vite pour 5 milligrammes.

Le rythme et l'amplitude ne sont pas modifiés aux doses de 0.5 ou 2 milligrammes ; à la dose de 5 milligrammes, le rythme diminue légèrement, l'amplitude décroît de 8 millimètres deux minutes après l'addition de cette dose de chlorhydrate de cryptopine, puis elle reprend bientôt, sans atteindre toutefois sa valeur initiale.

4° *Action sur l'anse normale de mélanges de chlorhydrate de choline et de chlorhydrate de cryptopine préparés depuis dix minutes.*

L'addition des mélanges renfermant 1 à 10 milligrammes de chlorhydrate de cryptopine et 10 milligrammes de chlorhydrate de choline diminue l'intensité de la réaction tonique normale (graphique H, ligne pointillée) et ceci d'autant plus que la dose de cryptopine est plus considérable (graphique H).

Le mélange composé de 10 milligrammes de chlorhydrate de choline et de 10 milligrammes de chlorhydrate de cryptopine n'a presque plus d'action sur le tonus intestinal.

L'addition du mélange contenant 1 milligramme de chlorhydrate de cryptopine et 10 milligrammes de chlorhydrate de choline n'a pas modifié le rythme et l'amplitude des anses intestinales. Pour le mélange contenant 5 milligrammes de chlorhydrate de cryptopine, le rythme ne s'est pas modifié ; l'amplitude a fortement diminué. Le mélange contenant 10 milligrammes de chlorhydrate de cryptopine a supprimé complètement la motilité intestinale.

5° *Action du chlorhydrate de choline sur des anses normales restées pendant* 10 *minutes dans du Tyrode contenant du chlorhydrate de cryptopine.*

La réaction tonique produite par 10 milligrammes de chlorhydrate de choline sur des anses normales restées pendant 10 minutes en présence de 1 à 3 milligrammes de chlorhydrate de cryptopine, est nettement

diminuée. Elle ne se produit plus pour les anses impressionnées par 10 et par 20 milligrammes (graphique J.).

L'addition de chlorhydrate de choline n'a pas modifié le rythme et l'amplitude des anses placées dans du Tyrode renfermant 1 à 3 milligrammes de chlorhydrate de cryptopine.

Après l'addition de 10 milligrammes de cryptopine, les anses intestinales ont accusé une diminution notable de l'amplitude, mais celle-ci a repris sa valeur initiale lors de l'addition de 10 milligrammes de chlorhydrate de choline ; le rythme n'a pas changé. La dose de 20 milligrammes a complètement supprimé les mouvements intestinaux et l'addition ultérieure de chlorhydrate de choline n'a pas modifié cet état.

RÉSUMÉ DES EXPÉRIENCES « IN VITRO »

De l'ensemble des expériences se dégagent les conclusions suivantes :

1° Le rythme est ralenti par 1 à 2 milligrammes de chlorhydrate de cryptopine.

2° L'amplitude est diminuée à partir de 1 milligramme.

3° Les mouvements intestinaux cessent momentanément (4 à 10 milligrammes) ou disparaissent définitivement (20 milligrammes) par les fortes doses.

4° Le chlorhydrate de cryptopine abaisse le tonus des anses intestinales à partir d'un milligramme (graphique B).

5° Cette action dépressive ne paraît pas modifiée par la choline et les autres substances excito-péristaltiques des diffusats (graphiques D et F).

6° La réaction tonique due à la choline est diminuée pour les anses impressionnées 10 minutes auparavant par 1 à 3 milligrammes de cryptopine, abolie pour les anses impressionnées par des doses supérieures (10 à 20 milligrammes ; graphique J).

7° L'intensité de la réaction tonique due à la choline diminue lorsque celle-ci est restée 10 minutes en présence de 1 à 10 milligrammes de chlorhydrate de cryptopine, et ceci d'autant plus que la dose est plus forte (graphique H).

B. — **Deuxième série d'expériences.**

ACTION DU CHLORHYDRATE DE CRYPTOPINE « IN VIVO »

1° *Allure de la motilité des anses intestinales de lapins injectés de cryptopine.*

La motilité intestinale n'a pas subi de modifications chez les lapins injectés de 1 milligramme de chlorhydrate de cryptopine 3 à 4 heures auparavant.

Le rythme s'est légèrement accéléré chez les lapins injectés de 5 et 10 milligrammes.

L'amplitude des anses provenant de lapins cryptopinisés par 5 et 10 milligrammes est notablement diminuée si on la compare à celle des anses normales correspondantes (tableau XXVI).

TABLEAU XXVI.

Amplitude moyenne. 1° chez les lapins cryptopinisés par :

1 mmg.	5 mmg.	10 mmg.
12 millimètres	3 millimètres	3.5 millimètres

2°) chez les lapins normaux témoins :

12 millimètres	10 millimètres	8 millimètres

2° *Sensibilité au diffusat normal des anses intestinales de lapins cryptopinisés.*

Les anses grêles de lapins cryptopinisés par 1 milligramme réagissent normalement à l'action tonique du diffusat normal. Celles provenant de lapins injectés par 5 ou 10 milligrammes n'accusent, lors du remplacement du liquide de Tyrode les entourant par du diffusat normal, aucune modification dans leur tonus, leur rythme et leur amplitude (graphique K).

3° *Action sur l'anse normale des diffusats d'anses intestinales de lapins cryptopinisés.*

Il convient maintenant de comparer entre elles les variation du tonus après le remplacement du Tyrode entourant les anses normales par les diffusats provenant de lapins cryptopinisés par 1, 5 ou 10 milligrammes.

Les élévations toniques amenées par des diffusats provenant de lapins traités par 1, 5 ou 10 milligrammes de chlorhydrate de cryptopine sont plus faibles que celles produites par les diffusats normaux (graphique L), et ceci d'autant plus que la dose d'alcaloïde injectée au lapin est plus considérable.

Par contre, plus la dose d'alcaloïde injectée est forte, plus la durée de la réaction est prolongée.

Le rythme est ralenti lorsqu'on remplace le Tyrode entourant les anses intestinales, par les diffusats provenant des lapins traités par 5 ou 10 milligrammes de cryptopine (tableau XXVII).

TABLEAU XXVII.

Rythme (nombre de mouvements en deux minutes) avant et après le remplacement du Tyrode par un diffusat cryptopinisé provenant de lapins traités par :

1 mmg.		5 mmg.		10 mmg.	
avant	après	avant	après	avant	après
28	24	32	26	23	28

L'amplitude n'est pas modifiée après l'addition des différents diffusats cryptopinisés.

4° *Action du chlorhydrate de choline sur les anses de lapins cryptopinisés.*

Chez les lapins qui ont reçu 1 milligramme de chlorhydrate de cryptopine, nous avons constaté des réactions toniques normales lors de l'addition de 10 milligrammes de chlorhydrate de choline (graphique M ligne pointillée).

Les anses provenant de lapins injectés de 5 ou 10 milligrammes ont donné, lors de l'addition de 10 milligrammes de chlorhydrate de choline, des élévations toniques de moins en moins accentuées (graphique M).

L'amplitude et le rythme ne sont guère modifiés par l'addition de chlorhydrate de choline au Tyrode entourant des anses cryptopinisées.

RÉSUMÉ DES EXPÉRIENCES « IN VIVO »

De l'ensemble des expériences faites avec des anses de lapins ayant reçu 3 à 4 heures auparavant 1, 5 ou 10 milligrammes de chlorhydrate de cryptopine, on peut tirer les conclusions suivantes :

1° Le rythme est légèrement accéléré pour les anses des animaux traités par 5 et par 10 milligrammes.

2° L'amplitude est diminuée pour les anses des animaux traités par 5 et par 10 milligrammes.

3° Les anses de lapins qui ont reçu de la cryptopine produisent moins de substances excito-péristaltiques (graphique L) que les anses normales.

4° Les anses des animaux traités par 5 et par 10 milligrammes

réagissent peu ou pas aux substances excito-péristaltiques (graphique K).

5° La réaction tonique due à la choline est diminuée pour les anses provenant de lapins injectés par 5 ou par 10 milligrammes (graphique M).

CONCLUSIONS GÉNÉRALES POUR LA CRYPTOPINE.

Les expériences faites avec le chlorhydrate de cryptopine paraissent mettre en évidence les faits suivants :

1° Disparition momentanée ou définitive des mouvements intestinaux par les fortes doses « *in vitro* » (4 à 20 milligrammes).

2° Ralentissement des mouvements intestinaux par les doses moyennes « *in vitro* » (1 à 2 milligrammes).

3° Accélération des mouvements intestinaux des animaux traités par 5 à 10 milligrammes.

4° Diminution d'amplitude «*in vitro*» (à partir d'un milligramme) et « *in vivo* » (à partir de 5 milligrammes).

5° Diminution du tonus (à partir d'un milligramme).

6° Diffusion diminuée des substances excito-péristaltiques (à partir de 5 milligrammes).

7° Diminution de la sensibilité de l'intestin vis-à-vis de ces substances.

XII. ACTION DU CHLORHYDRATE DE XANTHALINE SUR L'INTESTIN

A. — Première série d'expériences.

ACTION DU CHLORHYDRATE DE XANTHALINE « IN VITRO ».

1° *Action du chlorhydrate de xanthaline directement ajouté au Tyrode entourant une anse normale.*

Lorsqu'on ajoute au Tyrode entourant une anse intestinale normale des doses de chlorhydrate de xanthaline variant de 0.5 à 10 milligrammes, on constate les variations suivantes dans le tonus, le rythme et l'amplitude de ces anses (graphique B, tableau XXVIII) :

a) *Dose de 0.5 milligramme dans 125 cm³ de Tyrode.*

A cette dose, le chlorhydrate de xanthaline ne produit aucune modification du tonus et de l'amplitude.

Le rythme diminue.

b) *Dose de 1 milligramme.*

Tonus et amplitude non modifiés.

Rythme notablement ralenti.

c) *Dose de 2 milligrammes.*

Tonus abaissé de 7 millimètres.

Amplitude et rythme diminués.

d) *Dose de 5 milligrammes.*

Tonus abaissé de 15 millimètres.
Amplitude et rythme fortement diminués.
e) *Dose de 10 milligrammes.*
Abaissement du tonus et rapide disparition de la motilité intestinale.

TABLEAU XXIX.

Montrant les variations du rythme et de l'amplitude des anses de lapins normaux, plongées dans du liquide de Tyrode auquel on ajoute 0.5 à 10 milligrammes de chlorhydrate de xanthaline :

	0.5 mmg.		1 mmg.		2 mmg.		5 mmg.		10 mmg.	
	av.	ap.	av.	ap.	av.	ap.	av.	ap.	av.	ap.
Rythme	32	28	28	20	38	30	50	18	30	0
Amplitude	6	6	12	12	17	8	32	2	26	0

Il est intéressant de signaler que pour les doses de 2 à 5 milligrammes de chlorhydrate de xanthaline, la diminution du tonus et de l'amplitude n'est que momentanée ; au bout de 2 à 10 minutes on voit la motilité intestinale reprendre graduellement et le tonus revient vers la normale. Pourtant, nous n'avons jamais constaté, même après lavage au Tyrode neuf, un retour de l'amplitude à sa valeur initiale.

En résumé : l'action produite par le chlorhydrate de xanthaline sur les anses normales est la suivante :

1° Aux doses de 0.5 à 1 milligramme, le tonus et l'amplitude ne sont pas modifiés ; le rythme est abaissé notablement.

2° Aux doses de 2 à 5 milligrammes, le tonus se trouve graduellement abaissé : le rythme et l'amplitude diminuent de plus en plus.

3° A la dose de 10 milligrammes, la motilité intestinale est totalement supprimée.

2° *Action du chlorhydrate de xanthaline sur des anses normales plongeant depuis minutes dans un diffusat normal.*

Si l'on maintient au contact d'anses normales un diffusat normal, puis que 10 minutes plus tard (laps de temps au bout duquel le tonus est revenu à son point initial), on y ajoute 2 à 10 milligrammes de chlorhydrate de xanthaline, il se produit un abaissement du tonus

moins accentué que celui obtenu en faisant agir les mêmes doses d'alcaloïde sur des anses normales plongées dans du liquide de Tyrode (graphique D).

La dose de 5 milligrammes produit une diminution marquée du rythme et de l'amplitude. La dose de 10 milligrammes abolit la motilité intestinale.

Dans l'ensemble, ces modifications ne diffèrent guère de celles observées sur des anses examinées aussitôt après leur prélèvement.

3° *Action du chlorhydrate de xanthaline sur des anses normales restées pendant* 10 *minutes au contact de Tyrode cholinisé.*

Si l'on maintient des anses normales dans 125 cm³ de Tyrode contenant 10 milligrammes de chlorhydrate de choline, puis que 10 minutes plus tard (laps de temps au bout duquel le tonus a repris sa valeur initiale) on y ajoute 2 à 5 milligrammes de chlorhydrate de xanthaline, il se produit des dépressions toniques de plus en plus accentuées (graphique F) et de longue durée.

On peut rapprocher ces résultats de ceux obtenus en faisant agir les mêmes doses d'alcaloïde sur une anse normale (graphique B). Toutefois, les dépressions toniques sont moins marquées pour les anses impressionnées au préalable soit par un diffusat normal, soit par la choline (graphique F).

L'amplitude a considérablement diminué sous l'influence du chlorhydrate de xanthaline (tableau XXX).

TABLEAU XXX.

Montrant les modifications du rythme et de l'amplitude avant et après l'addition de chlorhydrate de xanthaline au Tyrode entourant des anses restées pendant 10 minutes en présence de 10 milligrammes de chlorhydrate de choline.

	2 milligrammes		5 milligrammes	
	avant	après	avant	après
Rythme	32	30	30	18
Amplitude	10	5	11	2

4° *Action sur l'anse normale de mélanges de chlorhydrate de choline et de chlorhydrate de xanthaline préparés depuis dix minutes.*

Le mélange composé de 2 milligrammes de chlorhydrate de xanthaline et de 10 milligrammes de chlorhydrate de choline amène une réaction tonique semblable à celle produite par l'addition de 10 milligrammes de choline au Tyrode entourant une anse normale (graphique H, ligne pointillée).

Le mélange renfermant 5 milligrammes de chlorhydrate de xanthaline a donné une élévation tonique très faible ; le mélange contenant 10 milligrammes a produit par contre une diminution très marquée du tonus (graphique H).

Le rythme s'est notablement ralenti par l'addition des mélanges renfermant 2 à 5 milligrammes de chlorhydrate de xanthaline (Tableau XXXI).

L'amplitude a diminué pour ces mélanges.

Le mélange contenant 10 milligrammes de chlorhydrate de xanthaline a supprimé complètement la motilité intestinale.

TABLEAU XXXI.

Montrant les variations du rythme et de l'amplitude des anses de lapins normaux, plongées dans du liquide de Tyrode auquel on ajoute les mélanges suivants :

	Choline 10 milligr. Xanthaline 2 milligr.		Choline 10 milligr. Xanthaline 5 mmg.		Choline 10 mmg. Xanthaline 10 mmg.	
	Avant	après	avant	après	avant	après
Rythme	32	28	32	20	30	0
Amplitude	23	20	30	10	31	0

5° *Action du chlorhydrate de choline sur des anses normales restées pendant* 10 *minutes dans du Tyrode contenant du chlorhydrate de xanthaline.*

La réaction tonique produite par 10 milligrammes de chlorhydrate de choline sur des anses normales restées au contact de 1, 4 ou 10 milligrammes de chlorhydrate de xanthaline est moins accusée

que sur des anses normales (graphique J, ligne pointillée) et décroît graduellement jusqu'à la dose de 4 milligrammes.

La durée de la réaction tonique est notablement accrue pour l'anse mise en présence de 1 milligramme de chlorhydrate de xanthaline.

Le rythme n'est pas modifié.

L'amplitude qui avait fortement diminué sous l'influence de 4 milligrammes de xanthaline a repris et même dépassé sa valeur initiale lors de l'addition de 10 milligrammes de chlorhydrate de choline (tableau XXXII).

La dose de 10 milligrammes de chlorhydrate de xanthaline a complètement supprimé les mouvements intestinaux ; l'addition de choline n'a pas modifié cet état.

TABLEAU XXXII.

Montrant les variations de l'amplitude avant et après l'addition de 10 milligrammes de chlorhydrate de choline à des anses mises en contact pendant 10 minutes avec :

1 milligramme de chlorhydrate de xanthaline		4 milligrammes de chlorhydrate de xanthaline	
avant	après	avant	après
6	6	2	30

RÉSUMÉ DES EXPÉRIENCES « IN VITRO ».

De l'ensemble de ces expériencesse dégagent les conclusions suivantes :

1° Les mouvements intestinaux sont abolis à la dose de 10 milligrammes.

2° Le rythme est ralenti progressivement à partir de 0.5 milligramme.

3° L'amplitude diminue progressivement à partir de 2 milligrammes.

4° Le tonus s'abaisse graduellement à partir de 2 milligrammes (graphique B).

5° Cette action dépressive est quelque peu affaiblie par la choline et les autres substances excito-péristaltiques (graphiques D et F).

6° La réaction tonique due à la choline est diminuée pour les anses impressionnées dix minutes auparavant par 1 à 4 milligrammes de chlorhydrate de xanthaline, abolie pour les anses impressionnées par 10 milligrammes (graphique J).

7° L'intensité de la réaction tonique due à la choline diminue lorsque cette choline est restée 10 minutes en contact avec 5 milligrammes de chlorhydrate de xanthaline ; cette action tonique disparaît lorsque la choline est restée 10 minutes en présence de 10 milligrammes de chlorhydrate de xanthaline (graphique H).

B. — **Deuxième série d'expériences.**

Action du chlorhydrate de xanthaline « in vivo »

1° *Allure de la motilité intestinale des anses intestinales provenant de lapins injectés de xanthaline.*

L'amplitude et le rythme des anses intestinales provenant de lapins injectés de xanthaline ne sont guère modifiés.

2° *Sensibilité au diffusat normal des anses de lapins injectés de xanthaline.*

Le remplacement par des diffusats normaux du Tyrode entourant les anses de lapins injectés par 5, 10 ou 20 milligrammes de chlorhydrate de xanthaline, entraîne des élévations toniques modérées et d'intensité très semblables. La durée de l'action tonique est accrue pour les doses de 10 à 20 milligrammes de xanthaline (graphique K). Ces réactions toniques sont moins violentes que celles obtenues en faisant agir un diffusat normal sur des anses normales (graphique K, ligne pointillée).

Le rythme est ralenti. (Tableau XXXIII.)

TABLEAU XXXIII.

Montrant les variations du rythme avant et après le remplacement par un diffusat normal du Tyrode baignant des anses de lapins injectés de 5 à 20 milligrammes de chlorhydrate de xanthaline.

5 mmg.		10 mmg.		20 mmg.	
avant	après	avant	après	avant	après
30	25	30	24	32	26

L'amplitude n'est pas modifiée.

3° *Action sur l'anse normale des diffusats d'anses intestinales de lapins injectés de chlorhydrate de xanthaline.*

Seuls les diffusats provenant de lapins injectés de 5 milligrammes de chlorhydrate de xanthaline possèdent une légère action sur le tonus (élévation de 10 millimètres).

Les diffusats provenant de lapins injectés de 10 à 20 milligrammes n'ont produit aucune modification tonique appréciable (graphique L).

Le rythme est ralenti (tableau XXXIV).

TABLEAU XXXIV.

Montrant les variations du rythme (nombre de mouvements en 2 minutes) après le remplacement du Tyrode par un diffusat xanthalinisé provenant de lapins traités par :

5 milligrammes		10 milligrammes		20 milligrammes	
avant	après	avant	après	avant	après
34	28	30	24	32	26

L'amplitude n'est pas modifiée.

4° *Action du chlorhydrate de choline sur les anses de lapins xanthalinisés.*

La réaction tonique produite par l'addition de 10 milligrammes de chlorhydrate de choline au liquide entourant des anses de lapins injectés par 5 milligrammes de chlorhydrate de xanthaline est semblable à celle produite par la choline seule (graphique M, ligne pointillée).

Pour les anses provenant de lapins traités par 10 à 20 milligrammes, l'intensité de la réaction tonique devient de plus en plus faible; sa durée est accrue pour les anses des animaux traités par 20 milligrammes (graphique M).

Le rythme et l'amplitude n'ont pas changé lors de l'addition de chlorhydrate de choline à ces anses.

RÉSUMÉ DES EXPÉRIENCES « IN VIVO ».

De l'ensemble des expériences faites avec des anses de lapins ayant reçu 3 à 4 heures auparavant 5, 10 ou 20 milligrammes de chlorhydrate de xanthaline, on peut tirer les conclusions suivantes :

1° Le rythme et l'amplitude des mouvements intestinaux ne sont pas modifiés.

2° Les anses de lapins qui ont reçu de la xanthaline produisent moins ou pas de substances excito-péristaltiques et réagissent moins bien à celles-ci que les anses normales (graphiques L et K).

3° La réaction tonique due à la choline est diminuée pour les anses provenant de lapins injectés par 10 ou 20 milligrammes (graphique (M).

CONCLUSIONS GÉNÉRALES POUR LA XANTHALINE.

Les expériences faites avec le chlorhydrate de xanthaline paraissent mettre en évidence les faits suivants :

1° Abolition des mouvements intestinaux par les fortes doses « *in vitro* » (10 milligrammes).

2° Ralentissement des mouvements intestinaux par les doses faibles et moyennes « *in vitro* » (0.5 à 5 milligrammes).

3° Diminution d'amplitude par les doses moyennes « *in vitro* » (2 à 5 milligrammes).

4° Diminution du tonus (à partir de 2 milligrammes), quelque peu affaiblie par la choline et les autres substances excito-péristaltiques.

5° Diffusion diminuée des substances excito-péristaltiques.

6° Diminution de la sensibilité de l'intestin vis-à-vis de ces substances .

XIII. ACTION DU PANTOPON SUR L'INTESTIN.(*)

A. — Première série d'expériences.

ACTION DU PANTOPON « IN VITRO ».

1° *Action du pantopon directement ajouté au Tyrode entourant une anse normale.*

Lorsqu'on ajoute au liquide de Tyrode entourant une anse intestinale normale des doses de pantopon variant de 0.5 à 5 milligrammes, on constate les variations suivantes dans le tonus le rythme et l'amplitude de ces anses (Graphique B, tableau XXXV) :

a) *Action de 0.5 à 5 milligrammes de pantopon dissous dans 125 cm^3 de Tyrode.*

(*) Rappelons que le pantopon (27) renferme tous les alcaloïdes de l'opium sous forme de chlorhydrates dans les mêmes proportions que dans la drogue mais à une concentration 5 fois plus forte, de telle sorte que 2 centigrammes de pantopon contiennent environ 1 centigramme de chlorhydrate de morphine.

A ces doses, le pantopon n'a produit aucune modification dans le tonus, le rythme et l'amplitude des anses normales.

b) *Action de* 10 *milligrammes.*

Diminution marquée du tonus.

Rythme nettement ralenti.

Amplitude réduite de 4 millimètres.

c) *Action de* 20 *milligrammes.*

Diminution plus marquée du tonus.

Rythme très ralenti.

L'amplitude diminue progressivement après 7 minutes.

Les mouvements intestinaux cessent définitivement.

TABLEAU XXXV.

Montrant les modifications du rythme et de l'amplitude des anses de lapins normaux plongées dans du liquide de Tyrode auquel on additionne.

	10 mmg. de pantopon		20 mmg. de pantopon	
	avant l'addition	après l'addition	avant l'addition	après l'addition
Rythme	34	28	30	22
Amplitude	6	2	5	1

En résumé, l'action produite par le pantopon sur des anses intestinales de lapins normaux est la suivante :

Le tonus, le rythme et l'amplitude ne sont pas modifiés par 5 milligrammes et par les doses inférieures.. Par contre, aux doses de 10 à 20 milligrammes, le pantopon produit une diminution marquée du tonus et de l'amplitude et un ralentissement du rythme.

A la dose de 20 milligrammes, les mouvements intestinaux finissent par disparaître.

2° *Action du pantopon sur des anses normales plongeant depuis* 10 *minutes dans un diffusat normal.*

Si l'on maintient au contact d'anses normales un diffusat normal, puis que 10 minutes après (laps de temps au bout duquel le tonus est revenu à son point initial) on y ajoute différentes doses de pantopon, il se produit (graphique D) des réactions hypotonisantes analogues à

celles obtenues en faisant agir la même dose sur des anses normales (graphique B).

Notons cependant que la dose de 5 milligrammes a déjà produit (graphique D) une dépression tonique de 5 millimètres alors qu'elle n'avait eu qu'un effet insignifiant sur les anses normales (graphique B).

Le rythme et l'amplitude ne sont pas modifiés.

3° *Action du pantopon sur des anses normales restées pendant 10 minutes au contact de Tyrode cholinisé.*

Si l'on maintient des anses normales dans 125 cm³ de Tyrode contenant 10 milligrammes de chlorhydrate de choline, puis que 10 minutes plus tard (laps de temps au bout duquel le tonus a repris sa valeur initiale), on y ajoute 1, 5 ou 10 milligrammes de pantopon, il se produit une dépression tonique d'autant plus accentuée que la dose de pantopon a été plus considérable (graphique F).

Si l'on compare les graphiques B et F, on voit que les anses impressionnées par la choline présentent une réaction hypotonique nette pour une dose de pantopon (5 milligrammes) sans action réelle sur les anses normales. En outre, la réaction hypotonique provoquée par 10 milligrammes de pantopon est plus marquée pour les anses se trouvent dans du Tyrode cholinisé.

Le rythme n'est pas modifié.

L'amplitude s'est notablement réduite pour les doses de 5 et 10 milligrammes (tableau XXXVI).

TABLEAU XXXVI.

Montrant l'amplitude avant et après l'addition de pantopon au Tyrode entourant des anses normales restées pendant 10 minutes en présence de 10 milligrammes de chlorhydrate de choline.

1 milligramme		5 milligrammes		10 milligrammes	
avant	après	avant	après	avant	après
10	10	6	4	11	2

En résumé, ces faits semblent prouver que l'apparition des réactions toniques que le pantopon provoque sur l'intestin se trouve avancée par la présence des substances excito-péristaltiques et de la choline contenues dans le liquide de Tyrode entourant ces anses.

4° *Action sur l'anse normale de mélanges de chlorhydrate de choline et de pantopon préparés depuis dix minutes.*

L'addition de 2 à 5 milligrammes de pantopon à 10 milligrammes de chlorhydrate de choline diminue considérablement l'action tonique de cette dernière substance, et ceci d'autant plus que la dose de pantopon existant dans le mélange est plus forte (graphique H).

Les mélanges contenant 10 milligrammes de pantopon produisent une dépression marquée du tonus.

Le rythme et l'amplitude n'ont pas été modifiés par les mélanges contenant 2 ou 5 milligrammes de pantopon. Ils ont diminué lors de l'addition du mélange contenant 10 milligrammes de pantopon et 10 milligrammes de chlorhydrate de choline.

5° *Action du chlorhydrate de choline sur des anses normales restées pendant* 10 *minutes dans du Tyrode contenant du pantopon.*

Nous avons ajouté 0,5 à 20 milligrammes de pantopon au liquide de Tyrode (125 cm³) dans lequel baignaient des anses normales, puis 10 minutes après nous y avons introduit 10 milligrammes de choline. On obtient de cette manière l'action de la choline sur des anses impressionnées par le pantopon.

L'élévation du tonus lors de l'addition de cette dose de choline est à peu près normale pour les anses impressionnées par 0.5 à 1 milligramme de pantopon. La réaction tonique diminue pour l'anse restée au contact de 5 milligrammes bien que cette dose de pantopon n'ait pas d'effet dépressif par elle-même (graphique J).

On n'observe aucune modification du tonus pour les anses maintenues au contact de 10 à 20 milligrammes.

Les anses plongeant dans du Tyrode additionné de pantopon paraissent encore sous l'influence de ce produit au bout de 10 minutes. Néanmoins, si l'on compare les graphiques H et J, on observe que l'action dépressive du pantopon se fait sentir davantage dans les mélanges choline-pantopon. Ceci peut s'expliquer en se rappelant que divers alcaloïdes de l'opium paraissent former, lorsqu'ils sont mis en présence de choline, des complexes ou des combinaisons à propriétés hypotoniques.

Le rythme et l'amplitude n'ont pas été modifiés par l'addition de choline à des anses mises au contact de 1 à 10 milligrammes de pantopon 10 minutes auparavant.

Les mouvements intestinaux qui avaient disparu sous l'influence de 20 milligrammes de pantopon n'ont pas reparu après l'addition de choline au Tyrode.

6° *Action sur l'anse normale de l'addition simultanée de chlorhydrate de choline et de pantopon.*

L'élévation tonique produite par l'addition simultanée et séparée de chlorhydrate de choline et de pantopon est analogue à celle obtenue en ajoutant au Tyrode un mélange de ces produits préparé depuis dix minutes.

7° *Action du pantopon sur les anses décholinisées.*

L'addition de 10 à 20 milligrammes de pantopon au Tyrode dans lequel baignent les anses normales a produit, comme nous l'avons déjà vu (graphique B), des dépressions toniques notables et des diminutions marquées de l'amplitude.

On obtient exactement les mêmes réactions avec des anses décholinisées. L'addition de chlorhydrate de choline au Tyrode entourant les anses décholinisées n'a pas exagéré l'action dépressive du pantopon.

RÉSUMÉ DES EXPÉRIENCES « IN VITRO »

De l'ensemble de ces expériences se dégagent les conclusions suivantes :

1° Les mouvements intestinaux sont abolis par 20 milligrammes de pantopon.

2° Le rythme et l'amplitude diminuent à la dose de 10 milligrammes.

3° Le pantopon déprime le tonus des anses intestinales normales (graphique B) ou décholinisées.

4° Cette action déprimante est renforcée par la choline et les autres substances excito-péristaltiques des diffusats (graphiques D et F).

5° La réaction tonique due à la choline est diminuée ou abolie pour les anses impressionnées 10 minutes auparavant par le pantopon (graphique J).

6° L'intensité de la réaction tonique due à la choline diminue lorsque cette choline est restée 10 minutes en contact avec 2 à 10 milligrammes de pantopon et peut même faire place à une réaction hypotonique (graphique H).

B. — **Deuxième série d'expériences.**

ACTION DU PANTOPON « IN VIVO »

1° *Allure de la motilité des anses intestinales de lapins injectée de* 10 *ou* 30 *milligrammes de pantopon.*

Le rythme intestinal s'est trouvé ralenti chez les lapins injectés de 10 ou de 30 milligrammes de pantopon (tableau XXXVII).

L'amplitude n'est pas modifiée à la suite de l'injection sous-cutanée de 10 ou 30 milligrammes de pantopon.

TABLEAU XXXVII.

Rythme (nombre de mouvements péristaltiques comptés pendant deux minutes).

Chez les lapins injectés de 10 milligr. de pantopon	Chez les lapins injectés de 30 milligr. de pantopon	Chez les lapins témoins
28	21	34
27	23	32
30	22	35
26	24	33

2° *Sensibilité au diffusat normal des anses intestinales de lapins injectés de pantopon.*

Le graphique K montre que les anses provenant de lapins injectés de 10 milligrammes de pantopon répondent presque normalement à l'action excitatrice du diffusat normal. Toutefois la durée de la réaction tonique est prolongée. Au contraire, le diffusat normal n'a plus aucun effet tonique sur les anses de lapins traités par 30 milligrammes de pantopon.

Le rythme et l'amplitude n'ont pas été modifiés par l'addition d'un diffusat normal à des anses semblablement traitées.

3° *Action sur l'anse normale des diffusats d'anses intestinales de lapins injectés de pantopon.*

Il convient maintenant de comparer entre elles les variations du tonus des anses normales après le remplacement du Tyrode par les diffusats provenant de lapins injectés de 10 ou 30 milligrammes de pantopon (graphique L).

Les diffusats provenant de lapins traités par 10 milligrammes de pantopon donnent une légère réaction tonique. Cette réaction est toutefois beaucoup plus faible que celle produite lors de l'action d'un diffusat normal sur des anses normales (graphique L, ligne pointillée).

Les diffusats provenant de lapins injectés de 30 milligrammes ne modifient pas le tonus de l'anse normale.

Le rythme se trouve ralenti par les diffusats provenant de lapins injectés de pantopon.

L'amplitude est légèrement accrue sous l'influence de l'addition du diffusat provenant de lapins traités par 10 milligrammes de pantopon. Elle n'est par contre pas modifiée sous l'effet du diffusat provenant des animaux ayant reçu 30 milligrammes de ce produit.

4° *Action du chlorhydrate de choline sur des anses de lapins injectés de pantopon.*

Chez les lapins qui ont reçu 10 milligrammes de pantopon, la réaction tonique provoquée par 10 milligrammes de chlorhydrate de choline est à peu près normale (graphique M, ligne pointillée).

Chez ceux qui ont reçu 30 milligrammes, cette réaction est beaucoup plus faibles (graphique M).

L'amplitude et le rythme ne sont guère modifiés par l'action de la choline sur ces anses.

RÉSUMÉ DES EXPÉRIENCES « IN VIVO »

De l'ensemble des recherches faites avec des lapins sacrifiés 3 à 4 heures après l'injection de pantopon, se dégagent les conclusions suivantes :

1° Le rythme est ralenti.

2° L'amplitude n'est pas modifiée.

3° Les anses de lapins qui ont reçu du pantopon produisent moins de substances excito-péristaltiques (graphique L), et réagissent moins bien à ces composés que les anses normales (graphique K).

4° Les anses de lapins traités par 30 milligrammes réagissent moins énergiquement à la choline que les anses normales (graphique M).

C. — Troisième série d'expériences.

Recherche de la choline dans les diffusats provenant de lapins injectés de pantopon.

Si l'on ajoute au liquide de Ringer irriguant le cœur de grenouille, le résidu provenant d'un diffusat pantoponisé, on observe un arrêt presqu'immédiat de cet organe (figure 17 A.). Au contraire l'addition du résidu provenant de la même quantité de diffusat normal ne produit aucune modification des battem nts cardiaques (figure 17, B).

Ce résultat ne doit nullement nous étonner si nous le comparons à celui que nous avons obtenu précédemment pour la narcotine. Le pantopon contient, en effet, un pourcentage élevé de narcotine et celle-ci peut former avec la choline contenue dans le diffusat un complexe ou une combinaison possédant sur le cœur isolé de la grenouille des effets inhibiteurs très puissants.



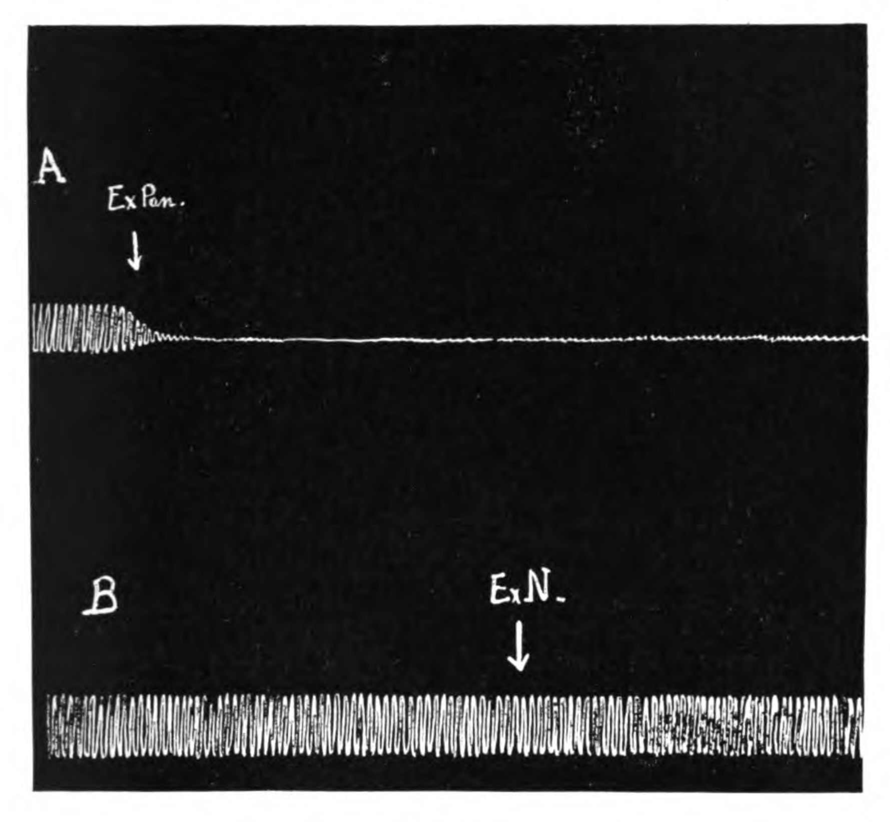


Fig. 17.

Figure 17. — Tracé ventriculaire pendant l'action sur le cœur de grenouille d'une solution de RINGER contenant :
En A : l'acétylcholine extraite d'un diffusat pantoponisé (Ex Pan).
En B : l'acétylcholine extraite d'un diffusat normal (Ex N.).

CONCLUSIONS GÉNÉRALES POUR LE PANTOPON.

Les trois séries d'expériences faites avec le pantopon paraissent mettre en évidence les faits suivants :

1° Abolition des mouvements intestinaux par 20 milligrammes « *in vitro* ».

2° Ralentissement des mouvements intestinaux tant « *in vitro* » (10 milligrammes) qu' « *in vivo* ».

3° Diminution de l'amplitude « *in vitro* » (10 milligrammes).

4° Diminution du tonus par les doses moyennes et fortes (10 à 20 milligrammes), accentuée par la choline et les autres substances excito-péristaltiques.

5° Diffusion diminuée des substances excito-péristaltiques.

6° Diminution de la sensibilité de l'intestin vis à vis de ces substances.

7° Formation « *in vitro* » de complexes ou de combinaisons choline-pantopon, à action paralysante puissante sur le cœur isolé de la grenouille.

XIV. ACTION DE L'OPON SUR L'INTESTIN. (*)

A. — Première série d'expériences.

Action de l'opon « in vitro »

1° *Action de l'opon directement ajouté au Tyrode entourant une anse normale.*

Lorsqu'on ajoute au Tyrode entourant une anse intestinale normale des doses d'opon allant de 0.5 à 20 milligrammes, on constate les réactions suivantes (graphique B, tableau XXXVIII). :

a) *Action de 0.5 milligramme d'opon dissous dans 125 cm³ de liquide de Tyrode.*
A cette dose, l'opon produit déjà une diminution du tonus.
Le rythme et l'amplitude ne sont pas modifiés.
b) *Action de 1 milligramme.*
Tonus abaissé de 7 millimètres.
Rythme légèrement ralenti.
Amplitude diminuée de 3 millimètres.
c) *Action de 5 milligrammes.*
Tonus abaissé de 10 millimètres.
Amplitude diminuée de 4 millimètres.
Rythme très fortement ralenti.
d) *Action de 10 milligrammes.*
Tonus abaissé de 14 millimètres.
Les mouvements intestinaux ont disparu au bout de deux minutes.
e) *Action de 20 milligrammes.*
Les mouvements des anses intestinales ont immédiatement disparu. Même après plusieurs lavages au Tyrode frais, les mouvements automatiques n'ont pas reparu

TABLEAU XXXVIII.

Montrant les modifications du rythme et de l'amplitude des anses de lapins normaux, plongées dans le liquide de Tyrode auquel on ajoute :

	1 milligramme d'opon		5 milligrammes d'opon	
	avant	après	avant	après
Rythme	36	28	30	10
Amplitude	5	3	6	2

(*) L'opon est du pantopon privé de chlorhydrate de morphine.

En résumé, l'opon produit une dépression tonique de plus en plus marquée au fur et à mesure que les doses s'accroissent.

Le rythme et l'amplitude diminuent graduellement à partir de 1 milligramme.

Aux doses de 10 et de 20 milligrammes, les mouvements intestinaux sont supprimés.

2° *Action de l'opon sur des anses normales plongeant depuis* 10 *minutes dans un diffusat normal.*

Si l'on maintient au contact d'anses normales un diffusat normal, puis qu'après 10 minutes (laps de temps au bout duquel le tonus est revenu à son point initial) on y ajoute différentes doses d'opon (graphique D), il se produit des réactions hypotonisantes plus marquées que celles obtenues en faisant agir les mêmes doses sur des anses normales (graphique B).

Le rythme et l'amplitude ont diminué pour les doses de 2.5 et 4 milligrammes.

3° *Action de l'opon sur des anses normales restées pendant* 10 *minutes au contact de Tyrode cholinisé.*

Si l'on maintient des anses normales dans 125 cm³ de Tyrode contenant 10 milligrammes de chlorhydrate de choline, puis que 10 minutes plus tard (laps de temps au bout duquel le tonus a repris sa valeur initiale) on y ajoute 0.5 à 4 milligrammes d'opon, il se produit une dépression tonique d'autant plus accentuée que la dose d'opon a été plus considérable (graphique F). Les réactions ainsi obtenues sont plus marquées que pour les anses directement impressionnées par ces doses d'opon (graphique B).

Le rythme s'est ralenti et l'amplitude s'est notablement réduite pour les doses de 2,5 à 4 milligrammes d'opon (tableau XXXIX).

TABLEAU XXXIX.

Montrant les modifications du rythme et de l'amplitude avant et après l'addition de 0.5 à 4 milligrammes d'opon au Tyrode entourant des anses normales restées pendant 10 minutes en présence de 10 milligrammes de chlorhydrate de choline.

	0,5 mmg.		2 5 mmg.		4 mmg.	
	avant	après	avant	après	avant	après
Rythme	31	31	35	28	32	20
Amplitude	10	10	12	2	15	1

En résumé, la présence de choline dans le Tyrode entourant les anses normales favorise l'apparition des réactions hypotonisantes que possède l'opon.

4° *Action sur l'anse normale de mélanges de chlorhydrate de choline et d'opon préparés depuis dix minutes.*

Le mélange composé de 1 milligramme d'opon et de 10 milligrammes de chlorhydrate de choline produit une élévation tonique analogue à celle amenée par la choline seule (graphique H, ligne pointillée). L'action de la choline l'emporte nettement à cette dose sur celle de l'opon.

Le mélange de 2 milligrammes d'opon et de 10 milligrammes de chlorhydrate de choline provoque une réaction tonique beaucoup moindre que celle due à la choline seule. L'action de l'opon l'emporte déjà à cette dose sur celle de la choline et ce phénomène va en s'accentuant à mesure que la proportion d'opon s'accroît.

Le mélange contenant 4 milligrammes d'opon et 10 milligrammes de choline a provoqué une légère élévation tonique pendant la 1e minute qui a suivi son addition, puis le tonus est redescendu notablement au-dessous de sa valeur initiale (graphique H). L'action hypotonisante de l'opon a donc prédominé dans ce dernier mélange.

Le mélange de 10 milligrammes d'opon et de la même quantité de choline produit d'emblée une dépression tonique notable. L'action propre de la choline ne s'est pas fait sentir (graphique H).

Le rythme est fortement ralenti pour les mélanges contenant 2 à 10 milligrammes d'opon.

L'amplitude n'est pas modifiée pour le mélange contenant 2 milligrammes d'opon ; elle est fortement diminuée pour les mélanges contenant 4 à 10 milligrammes.

Les mouvements péristaltiques disparaissent définitivement en 4 minutes pour le mélange de 4 milligrammes d'opon et 10 milligrammes de chlorhydrate de choline, en 30 secondes pour le mélange de 10 milligrammes d'opon et 10 milligrammes de chlorhydrate de choline.

5° *Action du chlorhydrate de choline sur des anses normales restées pendant 10 minutes dans du Tyrode contenant de l'opon.*

Nous avons ajouté 0.5, 1, 5, 10 ou 20 milligrammes d'opon au Tyrode (125 cm³) dans lequel baignaient des anses normales, puis après 10 minutes nous avons introduit 10 milligrammes de chlorhydrate de choline dans ce liquide. La réaction tonique provoquée par cette dose de choline est normale pour l'anse impressionnée au préalable par 0.5 milligramme d'opon. Son intensité est fortement diminuée tandis que sa durée est accrue pour l'anse impressionnée par 1 milligramme d'opon (graphique J). Les anses impressionnées par 5 à 20 milligrammes ne réagissent plus à la choline (graphique J).

Les anses plongeant dans du Tyrode additionné de 10 milligram-

mes d'opon ou davantage paraissent encore sous l'influence de ce produit au bout de 10 minutes.

Le rythme et l'amplitude, diminués par 5 milligrammes d'opon, ne se modifient pas lors de l'addition de 10 milligrammes de chlorhydrate de choline au Tyrode dans lequel baignent les anses étudiées.

Les mouvements intestinaux qui avaient disparu par suite de l'action de 10 à 20 milligrammes d'opon, n'ont pas reparu sous l'influence de la choline.

6° Action sur l'anse normale de l'addition simultanée de chlorhydrate de choline et d'opon.

L'élévation tonique produite par l'addition simultanée et séparée de chlorhydrate de choline et d'opon est analogue à celle obtenue en ajoutant au liquide de Tyrode un mélange de ces produits préparé depuis dix minutes.

7° Action de l'opon sur les anses décholinisées.

L'addition de 1 à 4 milligrammes d'opon au Tyrode dans lequel baignent les anses normales a produit, comme nous l'avons déjà vu (graphique B), des dépressions toniques notables et des diminutions marquées d'amplitude.

On obtient exactement les mêmes réactions avec des anses décholinisées. L'addition de chlorhydrate de choline au Tyrode entourant les anses décholinisées n'a pas exagéré l'action dépressive de l'opon.

RÉSUMÉ DES EXPÉRIENCES « IN VITRO »

De l'ensemble de ces expériences se dégagent les conclusions suivantes :

1° Les mouvements intestinaux sont abolis par 10 milligrammes d'opon.

2° Le rythme et l'amplitude diminuent aux doses de 1 et de 5 milligrammes.

3° L'opon déprime le tonus des anses intestinales normales (graphique B) ou décholinisées.

4° Cette action déprimante est renforcée par la choline et les autres substances excito-péristaltiques des diffusats (graphiques D et F).

5° La réaction tonique due à la choline est diminuée ou abolie pour les anses impressionnées 10 minutes auparavant par l'opon (graphique J).

6° La réaction tonique due à la choline diminue en intensité lorsque cette substance est restée 10 minutes en contact avec 2 à 10 milligrammes d'opon ; elle peut même faire place à une réaction hypotonique (graphique H).

B. — Deuxième série d'expériences.

ACTION DE L'OPON « IN VIVO »

1° Allure de la motilité des anses intestinales de lapins injectés de 10 ou 30 *milligrammes d'opon.*

Le rythme intestinal est ralenti chez les lapins injectés de 10 ou 30 milligrammes d'opon (tableau XL).

L'amplitude ne s'est pas modifiée à la suite de l'injection sous-cutanée de ces doses d'opon.

TABLEAU XL.

Rythme (nombre de mouvements péristaltiques comptés pendant deux minutes).

Chez les lapins injectés de 10 milligrammes d'opon	Chez les lapins injectés de 30 milligrammes d'opon	Chez les lapins témoins
26	24	34
27	23	30
25	24	32

2° Sensibilité au diffusat normal des anses intestinales provenant de lapins injectés d'opon.

Les anses provenant de lapins injectés par 10 milligrammes d'opon répondent encore à l'action excitatrice d'un diffusat normal (graphique K). Cette réponse est pourtant beaucoup moins vive que celle produite par l'action de ce même diffusat sur des anses normales (graphique K, ligne pointillée).

Au contraire, le diffusat normal n'a plus aucun effet tonique sur les anses de lapins injectés par 30 milligrammes d'opon (graphique K).

Le rythme et l'amplitude n'ont pas été modifiés par le diffusat normal.

3° Action sur l'anse normale des diffusats d'anses intestinales de lapins injectés d'opon.

Il convient maintenant de comparer entre elles les variations du tonus des anses normales après le remplacement du Tyrode par des diffusats provenant de lapins injectés par 10 ou 30 milligrammes d'opon (graphique L).

Les diffusats provenant de lapins injectés par 10 milligrammes

donnent une réaction tonique aussi forte que celle obtenue en faisant agir un diffusat normal sur des anses normales (graphique L, ligne pointillée). Mais la durée de la réaction tonique s'accentue.

Les diffusats provenant de lapins ayant reçu 30 milligrammes d'opon ne produisent plus qu'une faible élévation tonique.

Le rythme et l'amplitude n'ont pas été modifiés par ces diffusats.

4° *Action du chlorhydrate de choline sur des anses de lapins injectés d'opon.*

Chez les lapins qui ont reçu 10 ou 30 millligrammes d'opon, la réaction tonique provoquée par 10 milligrammes de chlorhydrate de choline est légèrement affaiblie par rapport à la normale (graphique M).

Cette diminution est plus considérable pour les lapins traités par 30 milligrammes mais chez eux la durée de la réaction tonique est prolongée.

Le rythme et l'amplitude ne sont pas modifiés par l'action du chlorhydrate de choline sur ces anses.

RÉSUMÉ DES EXPÉRIENCES « IN VIVO »

De l'ensemble des recherches faites avec des lapins sacrifiés 3 à 4 heures après l'injection d'opon, se dégagent les conclusions suivantes :

1° Le rythme est ralenti, l'amplitude n'est pas modifiée.

2° Les anses de lapins qui ont reçu de l'opon réagissent moins bien aux substances excito-péristaltiques et à la choline que les anses normales (graphiques K et M).

3° Les anses provenant de lapins traités par 30 milligrammes produisent moins de substances excito-péristaltiques que les anses normales (graphique L).

4° L'action hypotonique de l'opon l'emporte sur les effets hypertoniques des substances excito-péristaltiques des diffusats (graphique L).

C. — **Troisième série d'expériences.**

RECHERCHE DE LA CHOLINE DANS LES DIFFUSATS PROVENANT DES LAPINS INJECTÉS D'OPON.

Si l'on ajoute au liquide de RINGER irriguant le cœur de grenouille, le résidu provenant d'un diffusat oponisé, on observe un arrêt presqu'-immédiat de cet organe. Au contraire, l'addition du résidu provenant de la même quantité de diffusat normal ne produit aucune modification des battements cardiaques.

Ce résultat ne doit nullement nous étonner si nous le comparons à celui que nous avons obtenu précédemment pour la narcotine. L'opon contient, en effet, un pourcentage élevé de narcotine et celle-ci peut former avec la choline contenue dans le diffusat un complexe ou une combinaison possédant sur le cœur isolé de la grenouille des effets inhibiteurs très puissants.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES POUR L'OPON.

Les trois séries d'expériences faites avec l'opon paraissent mettre en évidence les faits suivants :

1° Abolition des mouvements intestinaux par 10 milligrammes « *in vitro* ».

2° Ralentissement des mouvements intestinaux tant « *in vitro* » (1 à 5 milligrammes) qu' « *in vivo* ».

3° Diminution de l'amplitude « *in vitro* » (1 à 5 milligrammes).

4° Diminution du tonus à toutes les doses, accentuée par la choline et les autres substances excito-péristaltiques.

5° Diffusion diminuée des substances excito- péristaltiques.

6° Diminution de la sensibilité de l'intestin vis à vis de ces substances.

7° Formation « *in vitro* » de complexes ou de combinaisons choline-opon, à action paralysante puissante sur le cœur isolé de grenouille.

XV. ACTION DE LA NARCOPHINE SUR LES MOUVEMENTS INTESTINAUX (*).

A. — Première série d'expérience.

ACTION DE LA NARCOPHINE « IN VITRO ».

1° *Action de la narcophine ajoutée au Tyrode entourant des anses normales.*

Lorsqu'on ajoute au Tyrode entourant une anse intestinale normale des doses de narcophine allant de 0,5 milligramme à 10 milligrammes, on constate les réactions suivantes (graphique B, tableau XLI).

a) *Action de 0,5 milligramme de narcophine dissous dans 125 cm³ de Tyrode*

A cette dose, la narcophine produit une légère diminution du tonus.

Le rythme et l'amplitude ne sont pas modifiés.

(*) Rappelons que la narcophine est un méconate double de narcotine et de morphine préconisé par STRAUB (28) en thérapeutique. Il renferme environ 33 % de morphine.

b) *Action de* 1 *milligramme.*
Diminution tonique de 4 millimètres.
Rythme non modifié.
Amplitude réduite de 6 millimètres.

c) *Action de* 2 *milligrammes.*
Diminution tonique de 6 millimètres.
Rythme légèrement ralenti.
Amplitude réduite de 8 millimètres.

d) *Action de* 5 *milligrammes.*
Diminution tonique de 10 millimètres.
Rythme légèrement ralenti.
Amplitude réduite de 13 millimètres.

e) *Action de* 10 *milligrammes.*
Diminution tonique de 12 millimètres.
Rythme nettement ralenti.
Amplitude réduite de 14 millimètres.

TABLEAU XLI.

Montrant les modifications du rythme et de l'amplitude des anses de lapins normaux, plongées dans le liquide de Tyrode auquel on ajoute 1 à 10 milligrammes de narcophine.

QUANTITÉS DE NARCOPHINE AJOUTÉES :

	1 mmg.		2 mmg.		5 mmg.		10 mmg.	
	avant	après	avant	après	avant	après	avant	après
Rythme ..	34	34	32	28	33	30	33	26
Amplitude	20	14	14	6	15	2	11	1

En résumé, les doses de 0.5 à 10 milligrammes de narcophine produisent un abaissement du tonus de plus en plus marqué.

Le rythme intestinal est ralenti pour 2 à 10 milligrammes.

L'amplitude diminue graduellement de 1 à 10 milligrammes.

2° *Action de la narcophine sur des anses intestinales normales plongeant depuis* 10 *minutes dans un diffusat normal.*

Si l'on maintient au contact d'anses normales un diffusat normal, puis qu'après 10 minutes (laps de temps au bout duquel le tonus est

revenu à son point initial) on y ajoute 1, 2, 5 ou 10 milligrammes de narcophine, il se produit (graphique D) des dépressions toniques très analogues à celles obtenues en faisant agir les mêmes doses d'alcaloïde sur une anse normale plongée dans du liquide de Tyrode.

Le rythme est ralenti aux doses supérieures à 2 milligrammes.

L'amplitude diminue pour les doses de 1 à 10 milligrammes.

3° *Action de la narcophine sur des anses normales restées pendant* 10 *minutes au contact de Tyrode cholinisé.*

Si l'on maintient des anses normales dans 125 cm^3 de Tyrode contenant 10 milligrammes de chlorhydrate de choline, puis que 10 minutes plus tard (laps de temps au bout duquel le tonus a repris sa valeur initiale), on y ajoute 0.5 à 10 milligrammes de narcophine, il se produit des dépressions toniques de plus en plus accusées (graphique F). Elles sont pourtant moins accentuées que pour les anses directement impressionnées par ces doses d'alcaloïde (graphique B) et ne se produisent qu'à partir de 1 milligramme.

Le rythme n'est pas modifié.

L'amplitude a notablement diminué pour la dose de 10 milligrammes de narcophine.

4° *Action sur l'anse normale de mélanges de chlorhydrate de choline et de narcophine préparés depuis dix minutes.*

Dans cette série d'expériences les 10 milligrammes de chlorhydrate de choline ajoutés isolément à une anse, ont produit une élévation tonique moyenne de 55 millimètres (graphique H, ligne pointillée).

L'addition de 5 milligrammes de narcophine ne modifie pas la réaction tonique due à la choline.

L'addition de 10 à 20 milligrammes de narcophine diminue progressivement l'action tonique de la choline, et ceci d'autant plus que la dose de narcophine entrant dans le mélange est plus forte (graphique H).

Le rythme et l'amplitude ne sont pas modifiés par l'addition des mélanges contenant 5 à 20 milligrammes de narcophine.

5° *Action du chlorhydrate de choline sur des anses normales restées pendant* 10 *minutes dans du Tyrode contenant de la narcophine.*

Nous avons ajouté 1 à 5 milligrammes de narcophine au Tyrode (125 cm^3) dans lequel baignaient des anses normales, puis après 10 minutes nous avons introduit 10 milligrammes de chlorhydrate de choline dans ce liquide.

On obtient de cette manière l'action de la choline sur des anses impressionnées par la narcophine. Celles-ci réagissent moins bien que les anses normales (graphique J, ligne pointillée).

L'élévation du tonus lors de l'addition de choline est d'autant plus faible que la dose de narcophine est plus élevée (graphique J).

Le rythme et l'amplitude n'ont pas été modifiés par la choline.

6° *Action sur l'anse normale de l'addition simultanée de choline et de narcophine.*

L'élévation tonique produite par l'addition simultanée et séparée de chlorhydrate de choline et de narcophine est analogue à celle obtenue en ajoutant au liquide de Tyrode un mélange de ces deux produits préparé depuis dix minutes.

7° *Action de la narcophine sur les anses décholinisées.*

L'addition de 2 à 10 milligrammes de narcophine au Tyrode dans lequel baignent les anses normales a produit, comme nous l'avons déjà vu (graphique B), des dépressions toniques notables et des diminutions d'amplitude.

On obtient exactement les mêmes réactions avec des anses décholinisées. L'addition de chlorhydrate de choline au Tyrode entourant les anses décholinisées n'a pas exagéré l'action dépressive de la narcophine.

RÉSUMÉ DES EXPÉRIENCES « IN VITRO ».

De l'ensemble de ces expériences se dégagent les conclusions suivantes :

1° Le rythme est ralenti à partir de 2 milligrammes de narcophine.

2° L'amplitude diminue progressivement à partir de 1 milligramme.

3° La narcophine déprime le tonus des anses intestinales normales ou décholinisées et ceci d'autant plus que la dose de narcophine est plus considérable (graphique B).

4° Cette action déprimante est diminuée par la choline (graphique F).

5° La réaction tonique due à la choline est diminuée pour les anses impressionnées 10 minutes auparavant par la narcophine (graphique J).

6° L'intensité de la réaction tonique due à la choline diminue lorsque cette choline est restée 10 minutes en contact avec 10 à 20 milligrammes de narcophine, et ceci d'autant plus que la dose de narcophine est plus forte (graphique H).

B. — Deuxième série d'expériences.

ACTION DE LA NARCOPHINE « IN VIVO ».

1° *Allure de la motilité des anses intestinales de lapins injectés de* 10 ou 30 *milligrammes de narcophine.*

Le rythme et l'amplitude ne sont pas modifiés chez les lapins injectés de 10 ou 30 milligrammes de narcophine.

2° *Sensibilité au diffusat normal des anses intestinales provenant de lapins injectés de narcophine.*

Les anses provenant de lapins injectés par 10 milligrammes de narcophine répondent presque normalement à l'action excito-motrice d'un diffusat normal. Au contraire, un tel diffusat n'a plus aucun effet tonique sur l'anse de lapin injecté par 30 milligrammes de narcophine (graphique K).

Le rythme et l'amplitude n'ont pas été modifiés par le diffusat normal.

3° *Action sur l'anse normale des diffusats d anses intestinales de lapins injectés de narcophine.*

Il convient maintenant de comparer entre elles les variations du tonus des anses normales après le remplacement du Tyrode par les diffusats provenant de lapins injectés de 10 ou 30 milligrammes de narcophine (graphique L).

Les diffusats provenant de lapins injectés par la narcophine donnent des réactions toniques beaucoup plus faibles que celles produites lors de l'addition d'un diffusat normal (graphique L, ligne pointillée). L'élévation tonique est plus faible pour les diffusats provenant des animaux traités par 30 milligrammes que pour ceux provenant de lapins injectés par 10 milligrammes.

Le rythme et l'amplitude ne sont pas modifiés par le remplacement par ces diffusats du liquide de Tyrode dans lequel baignent les anses normales.

4° *Action du chlorhydrate de choline sur des anses de lapins injectés de narcophine.*

Les anses de lapins injectés par 10 milligrammes de narcophine présentent sous l'influence de 10 milligrammes de chlorhydrate de choline une élévation tonique aussi énergique que les anses normales, mais la durée de cette réaction est nettement prolongée pour les premières (graphique M).

Les anses de lapins injectés de 30 milligrammes répondent peu à l'action tonique de la choline (graphique M).

Le rythme et l'amplitude ne sont pas modifiés par l'addition de choline.

RÉSUMÉ DES EXPÉRIENCES « IN VIVO »

De l'ensemble des recherches faites avec des lapins sacrifiés 3 ou 4 heures après l'injection de narcophine, se dégagent les conclusions suivantes :

1° Le rythme et l'amplitude des mouvements intestinaux ne sont pas modifiés.

2° Les anses des lapins qui ont reçu de la narcophine produisent moins de substances excito-péristaltiques que les anses normales (graphique L).

3° Les anses de lapins traités par 30 milligrammes réagissent moins bien à la choline et aux autres substances excito-péristaltiques que les anses normales (graphiques M et K).

4° L'action hypotonique de la narcophine l'emporte sur les effets hypertoniques des substances excito-péristaltiques des diffusats (graphique L).

C. — **Troisième série d'expériences.**

RECHERCHE DE LA CHOLINE DANS LES DIFFUSATS PROVENANT DE LAPINS INJECTÉS DE NARCOPHINE.

Si l'on ajoute au liquide de RINGER irriguant le cœur de grenouille, le résidu provenant d'un diffusat narcophinisé, on observe un arrêt presqu'immédiat de cet organe. Au contraire l'addition du résidu provenant de la même quantité de diffusat normal ne produit aucune modification des battements cardiaques.

La narcophine ou la narcotine en provenant par décomposition, semblent former avec la choline contenue dans le diffusat un complexe ou une combinaison possédant sur le cœur isolé de la grenouille des effets inhibiteurs très puissants.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES POUR LA NARCOPHINE

Les trois séries d'expériences faites avec la narcophine paraissent mettre en évidence les faits suivants :

1° Ralentissement des mouvements intestinaux « *in vitro* » à partir de 2 milligrammes.

2° Diminution de l'amplitude *in vitro* à partir de 1 milligramme

3° Pas de modifications du rythme et de l'amplitude *in vivo.*

4° Diminution du tonus par toutes les doses, affaiblie par la choline.

5° Diffusion diminuée des substances excito-péristaltiques.

6° Diminution de la sensibilité aux substances excito-péristaltiques des anses intestinales de lapins traités par 30 milligrammes.

7° Formation *in vitro* d'un complexe ou d'une combinaison choline-narcophine possédant une action paralysante puissante sur le cœur isolé de grenouille.

XVI. CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES.

Les alcaloïdes de l'opium que nous avons étudiés peuvent se diviser en deux groupes :

1° Les hypertonisants : morphine, codéine, thébaïne et narcéine.

2° Les hypotonisants : narcotine, cryptopine, xanthaline.

Faisons de suite remarquer que parmi les substances excitatrices du tonus intestinal se range la narcéine qui dérive de l'isoquinoline au même titre que la papavérine et la narcotine qui ont toutes deux une action hypotonique.

Ceci démontre qu'il est difficile d'établir une corrélation absolue entre la structure chimique et l'action pharmacologique des divers alcaloïdes de l'opium.

Hanzlik (26) est arrivé à cette même conclusion en comparant les effets de la morphine et des autres alcaloïdes de l'opium sur le cœur de tortue.

Chaque alcaloïde hypertonisant présente une dose optima d'augmentation du tonus des anses intestinales, en-dessous et au-dessus de laquelle l'action hypertonique va en diminuant (graphique A). Cette dose optima correspond à :

10 milligrammes de chlorhydrate de morphine dans 125 cm^3 de Tyrode ;

5 milligrammes de chlorhydrate de codéine dans 125 cm^3 de Tyrode;

2 milligrammes de chlorhydrate de thébaïne dans 125 cm^3 de Tyrode ;

2 milligrammes de chlorhydrate de narcéine dans 125 cm^3 de Tyrode.

Les chlorhydrates de morphine, codéine, thébaïne ou narcéine ont une action hypotonique sur l'intestin respectivement à partir de 60, 60, 10 et 60 milligrammes par 125 cm^3 de liquide de Tyrode (graphique A).

La dépression tonique débute pour une dose différente pour chaque alcaloïde hypotonisant (graphique B) :

0.15 milligramme de chlorhydrate de narcotine dans 125 cm^3 de Tyrode;

1 milligramme de chlorhydrate de cryptopine dans 125 cm^3 de Tyrode;

2 milligrammes de chlorhydrate de xanthaline dans 125 cm³ de Tyrode.

Elle s'accentue au fur et à mesure que la teneur du Tyrode en alcaloïde s'accroît (graphique B) jusqu'au moment où l'on arrive à des doses qui annihilent presque immédiatement la motilité intestinale.

Le pantopon, l'opon et la narcophine se comportent exactement comme les alcaloïdes hypotonisants (graphique B) ; on sait du reste que l'action des paralysants l'emporte en général sur celle des excitants.

La dépression tonique commence à une dose beaucoup moindre pour l'opon (moins de 0.5 milligramme pour 125 cm³ de Tyrode) que pour le pantopon (10 milligrammes) qui diffère du premier par la présence d'une forte quantité (plus de la moitié de son poids) de morphine, alcaloïde hypertonisant.

* * *

L'amplitude des mouvements intestinaux s'accroît *in vitro* par les doses nettement hypertonisantes de chlorhydrate de morphine (5 à 15 milligrammes) et par toutes les doses hypertonisantes de chlorhydrate de codéine (2 à 20 milligrammes).

Les anses prélevées 3 à 4 heures après l'injection soit de 20 milligrammes de chlorhydrate de morphine, soit de 1 à 10 milligrammes de chlorhydrate de thébaïne présentent des mouvements dont l'amplitude l'emporte sur celle des anses normales. Fait curieux, les doses hypertoniques de chlorhydrate de thébaïne (1 à 5 milligrammes) entraînent *in vitro* une diminution de l'amplitude. Il en est de même des doses élevées de chlorhydrate de morphine (20 à 60 milligrammes), de chlorhydrate de codéine (40 à 60 milligrammmes), de chlorhydrate de narcéine (20 à 60 milligrammes). Les doses nettement hypertoniques de chlorhydrate de narcéine (0.5 à 2 milligrammes) n'ont pas modifié la hauteur des mouvements intestinaux.

Les alcaloïdes hypotonisants et les mélanges d'alcaloïdes étudiés diminuent *in vitro* l'amplitude déjà à faibles doses. Les anses provenant de lapins traités soit par 5 ou 10 milligrammes de chlorhydrate de cryptopine, soit par 5 à 60 milligrammmes de chlorhydrate de narcotine présentent des mouvements dont l'amplitude est moindre que celle des anses normales.

* * *

La fréquence des mouvements intestinaux diminue *in vitro* à partir de 1 milligramme des chlorhydrates de thébaïne, de narcotine, de cryptopine, de xanthaline ou d'opon, de 2 milligrammes de narcophine, de 10 milligrammes de chlorhydrate de codéine ou de pan-

topon, de 40 milligrammes de chlorhydrate de morphine. D'une façon générale, la diminution de l'amplitude et de la fréquence va en s'accentuant à mesure que la dose du produit ajouté au Tyrode s'élève. Les mouvements intestinaux sont abolis par 20 milligrammes de chlorhydrate de cryptopine ou de pantopon, par 10 milligrammes des chlorhydrate de thébaïne, de narcotine, de xanthaline ou d'opon.

Le chlorhydrate de narcéine ne modifie pas le rythme *in vitro* bien que les anses des animaux traités par 2 à 60 milligrammes de cet alcaloïde aient des mouvements plus rapides que les anses normales.

On observe un ralentissement du rythme pour les anses provenant des lapins ayant reçu soit 60 milligrammes de chlorhydrate de morphine, soit 1 à 10 milligrammes de chlorhydrate de thébaïne. On constate pourtant une accélération pour les anses provenant des lapins traités par 5 à 10 milligrammes de chlorhydrate de cryptopine;

A part le cas qui vient d'être signalé, seuls les alcaloïdes hypertonisants amènent une augmentation de l'amplitude ou de la fréquence des mouvements intestinaux soit *in vitro*, soit *in vivo*. Mais déjà aux doses hypertoniques on peut observer une diminution soit de la fréquence (10 milligrammes de chlorhydrate de codéine *in vitro*), soit de l'amplitude (20 milligrammes de chlorhydrate de morphine *in vitro*), soit de tous deux (1 à 5 milli- grammes de chlorhydrate de thébaïne *in vitro*).

Aux doses hypotoniques de ces alcaloïdes ou bien l'amplitude et la fréquence diminuent (60 milligrammes de chlorhydrate de codéine), ou bien les mouvements intestinaux disparaissent (10 milligrammes de chlorhydrate de thébaïne).

L'action des alcaloïdes hypotonisants prédomine, pour le rythme et l'amplitude comme pour le tonus, dans le pantopon l'opon, et la narcophine. La diminution de la fréquence et de la hauteur des mouvements intestinaux est provoquée par de beaucoup plus faibles doses d'opon (1 milligramme) que de pantopon (10 milligrammes), ce qui se comprend aisément par suite de la présence de chlorhydrate de morphine dans ce dernier.

D'après l'action sur le tonus, le rythme et l'amplitude *in vitro*, on devrait donner la préférence à l'opon ou à la narcophine pour mettre l'intestin au repos.

* * *

La teneur de l'intestin en choline intervient certes dans l'action des alcaloïdes de l'opium sur cet organe. En effet, en débarrassant les anses intestinales de la majeure partie de leur choline, on n'observe plus d'augmentation du tonus et de l'amplitude par la morphine, la codéine, la thébaïne et la narcéine.

Si l'on ajoute de la choline au liquide de Tyrode dans lequel baignent ces anses décholinisées, on parvient à restituer à la morphine et à la thébaïne leurs propriétés excito-toniques (figure 9).

La décholinisation préalable des anses intestinales n'a pas modifié l'intensité des dépressions toniques produites par les alcaloïdes hypotonisants.

On peut encore mettre en évidence l'intervention de la choline dans l'action des alcaloïdes de l'opium en étudiant :

a) Comment ces dérivés agissent sur des anses normales maintenues pendant 10 minutes soit dans du Tyrode additionné de chlorhydrate de choline (graphiques E et F), soit dans un diffusat normal renfermant de la choline et d'autres substances excito-péristaltiques (graphiques C et D);

b) Comment la choline agit sur des anses normales restées pendant 10 minutes dans du Tyrode renfermant soit du chlorhydrate de morphine, soit un autre alcaloïde ou mélange d'alcaloïdes(graphiques I et J);

c) Comment la choline agit sur des anses d'animaux ayant reçu 3 à 4 heures auparavant du chlorhydrate de morphine ou un autre alcaloïde (graphique M);

d) Comment agissent sur des anses normales les différents mélanges de chlorhydrate de choline et d'un alcaloïde hyper- ou hypotonisant (graphiques G et H).

On est alors amené aux constatations suivantes :

a) La choline et les autres substances excito-péristaltiques des diffusats :

1° Renforcent les effets hypertoniques de la morphine, de la codéine et des faibles doses de thébaïne ;

2° Diminuent les effets hypertoniques de la narcéine et de la xanthaline ;

3° Renforcent les effets hypotoniques de la narcotine, de l'opon et du pantopon, ainsi que des doses moyennes de thébaïne ;

4° Ne paraissent pas influencer les effets de la cryptopine.

b) La réaction tonique de la choline :

1° Est renforcée et prolongée par les doses hypertoniques de morphine, de codéine, de narcéine et par les faibles doses de thébaine ;

2° Est diminuée ou abolie par les alcaloïdes hypotonisants, par le pantopon, l'opon et la narcophine, ainsi que par les fortes doses de morphine, de codéine et de thébaïne.

c) La réaction tonique due à la choline :

1° Est renforcée pour les anses provenant de lapins ayant reçu soit 20 milligrammes de chlorhydrate de morphine, soit 10 à 40 milligrammes de chlorhydrate de codéine, soit 1 à 5 milligrammes de chlorhydrate de thébaïne, soit 20 milligrammes de chlorhydrate de narcéine;

2° Est diminuée pour les anses provenant des lapins ayant reçu soit 10 milligrammes de chlorhydrate de thébaïne, soit 20 à 60 milli-

grammes de chlorhydrate de narcotine, soit 5 à 10 milligrammes de chlorhydrate de cryptopine, soit 10 à 20 milligrammes de chlorhydrate de xanthaline, soit 30 milligrammes de pantopon, d'opon ou de narcophine ;

d) La réaction tonique due à la choline :

1° S'accroît dans les mélanges renfermant du chlorhydrate de morphine, et ceci d'autant plus que la dose d'alcaloïde est plus forte ;

2° S'accroît dans les mélanges renfermant de faibles doses de thébaïne ou de narcéine, diminue dans les mélanges renfermant des doses moyennes ou fortes de ces substances, et ceci d'autant plus que la dose d'alcaloïde est plus élevée ;

3° Diminue dans les mélanges renfermant du chlorhydrate de codéine, du chlorhydrate de cryptopine ou de la narcophine, et ceci d'autant plus que la dose d'alcaloïde est plus élevée ;

4° Diminue dans les mélanges renfermant du chlorhydrate de narcotine, du chlorhydrate de xanthaline, du pantopon ou de l'opon pour faire place, aux fortes doses, à une réaction hypotonique.

* * *

Ces divers résultats semblent plaider en faveur de la formation de complexes ou de combinaisons entre la choline et les divers alcaloïdes de l'opium.

Tout d'abord pour ce qui concerne les alcaloïdes hypertonisants, nous avons montré que les dérivés de l'opium ne possèdent pas d'action excitante sur les tonus des anses débarrassées de choline. Puis nous avons mis en évidence la formation « *in vitro* », à la faveur d'un contact suffisant, de complexes choline-morphine et choline-thébaïne à propriétés hypertoniques supérieures à celles des constituants.

A propos des alcaloïdes hypotonisants nous avons prouvé « *in vitro* » la formation après un contact prolongé d'un complexe choline-narcotine qui possède sur le cœur isolé de grenouille une action paralysante très puissante.

* * *

Nous avons étudié ensuite les différents modes de réaction que présentent les anses de lapins qui ont été injectés trois à quatre heures auparavant de doses variables d'alcaloïdes ou de mélanges d'alcaloïdes.

Nous avons alors envisagé l'influence de l'injection des divers alcaloïdes de l'opium sur la diffusion des substances excitopéristaltiques (graphique L) et sur la sensibilité de l'intestin à ces substances (graphique K).

Ces expériences nous ont amené aux conclusions suivantes :

1° Les anses des lapins qui ont reçu de la morphine, de la cryp-

topine, de la xanthaline, de la narcotine, dn pantopon, des doses moyennes de chlorhydrate de codéine, des doses fortes d'opon et de narcophine laissent diffuser moins de substances excito-péristaltiques et sont moins sensibles à celles-ci que les anses normales ;

2° Les anses de lapins qui ont reçu de faibles doses d'opon et de narcophine laissent diffuser moins de substances excito-péristaltiques que les anses normales ;

3° Les anses des lapins injectés par 1 à 5 milligrammes de thébaïne sont moins sensibles aux substances excito-péristaltiques que les anses normales ;

4° Les anses des lapins injectés par 10 milligrammes de chlorhydrate de thébaïne laissent diffuser moins de substances excito-péristaltiques et sont plus sensibles à celles-ci que les anses normales ;

5° Les anses de lapins qui ont reçu des doses moyennes de chlorhydrate de narcéine laissent diffuser plus de substances excito-péristaltiques mais sont moins sensibles à celles-ci que les anses normales ;

6° Les anses de lapins qui ont reçu de fortes doses de codéine (40 milligrammes) laissent diffuser plus de substances excito-péristaltiques et sont plus sensibles à celles-ci que les anses normales.

Faisons de suite remarquer qu'on n'a obtenu d'augmentation de la diffusion des substances excito-péristaltiques ou d'hypersensibilité de l'intestin que chez des lapins traités par de la codéine, de la narcéine ou de la thébaïne. Les doses pour lesquelles on constate ces faits sont relativement élevées. Si l'on tient compte de la faible proportion (1% au maximum) de ces alcaloïdes dans l'opium, leurs effets disparaissent complètement devant l'action déprimante de la morphine et de tous les alcaloïdes hypotonisants.

Pour ce qui concerne la morphine, les anses de lapins sacrifiés 3 à 4 heures après l'injection se comportent, quant à la diffusion des substances excito-péristaltiques et à la sensibilité de l'intestin à celles-ci, comme les anses des chiens prélevées au bout du même laps de temps après l'injection de cet alcaloïde (10, 11).

En sacrifiant les lapins morphinisés plus longtemps après l'injection, on aurait peut-être constaté, comme chez le chien, une période pendant laquelle l'intestin ne forme plus de substances excito-péristaltiques et ne réagit plus à celles-ci. Il se pourrait qu'on observât la même chose pour les lapins traités par d'autres alcaloïdes.

On ne s'étonnera pas de trouver des différences dans l'action sur l'intestin de la morphine et de la narcéine, alcaloïdes hypertonisants appartenant à deux groupes chimiques différents.

Il en est, du reste, déjà ainsi pour des corps aussi rapprochés au point de vue chimique de la morphine que la codéine ou méthoxymorphine et la thébaïne ou diméthoxymorphine.

L'augmentation du tonus et de l'amplitude de l'intestin sous l'influence de certaines doses de morphine doit certes entrer en ligne

de compte pour expliquer pourquoi l'injection de faibles quantités de cet alcaloïde a parfois une action purgative.

* * *

Dans l'opium, le pantopon, l'opon et la narcophine, les alcaloïdes hyper- et hypotonisants associent leurs effets de telle sorte qu'on observe uniquement des actions qui ont pour conséquence de mettre l'intestin au repos :

Diminution de la fréquence et de l'amplitude des mouvements intestinaux ;

Diminution du tonus ;

Diminution de la diffusion des substances excito-péristaltiques ;

Sensibilité diminuée de l'intestin vis-à-vis de celles-ci.

RÉSUMÉ.

1° Les chlorhydrates de morphine, de codéine, de thébaïne, de narcéine, accroissent, à doses appropriées, le tonus de l'intestin, et parfois l'amplitude et la fréquence des mouvements.

A fortes doses, ces alcaloïdes ont une action hypotonique.

2° Les chlorhydrates de narcotine, de cryptopine, de xanthaline, diminuent le tonus de l'intestin ainsi que l'amplitude et le rythme.

3° Le pantopon, l'opon et la narcophine se comportent comme les alcaloïdes hypotonisants.

4° La teneur de l'intestin en choline intervient dans l'action des alcaloïdes de l'opium sur cet organe.

5° La choline semble former avec divers alcaloïdes de l'opium des complexes ou combinaisons à propriétés hypertoniques ou hypotoniques.

6° La diffusion des substances excito-péristaltiques diminue sous l'influence de la morphine, de la codéine (doses moyennes), de la thébaïne et des alcaloïdes hypotonisants.

7° Les anses des lapins qui ont reçu trois à quatre heures auparavant de la morphine, de la codéine (doses moyennes), de la thébaïne (doses faibles), de la narcéine, de la narcotine, de la cryptopine et de la xanthaline sont moins sensibles aux substances excito-péristaltiques que les anses normales.

8° La diffusion des substances excito-péristaltiques et la sensibilité de l'intestin à celles-ci diminuent sous l'influence du pantopon, de l'opon et de la narcophine.

9° On ne peut pas établir une corrélation absolue entre la structure chimique et l'action pharmacodynamique des divers alcaloïdes de l'opium. En effet, la narcéine qui chimiquement se rapproche tant de la narcotine a pourtant au point de vue physiologique une action

excito-tonique telle que l'on serait tenté de la ranger dans le groupe de la morphine.

10° Cette étude semble mettre en évidence que pour obtenir un silence abdominal parfait, on devrait donner la préférence parmi les dérivés de l'opium à l'opon et à la narcophine, corps dans lesquels les alcaloïdes hyper- et hypotonisants associent leurs effets de telle sorte qu'on observe uniquement des actions qui ont pour conséquence de mettre l'intestin au repos.

BIBLIOGRAPHIE.

1. R. MAGNUS. — Pharmakologie der Magen und Darmbewegungen. *Ergebn. d. Physiol.*, Wiesbaden, 1903. 11 (2), 637 à 672.

Id., Die stopfende Wirkung des Morphins, I. Mitteilung. *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1906, CXV, 316 à 330. — 1908, CXXII, 210 à 250.

2. J. PAL. — Ueber eine neue typische Wirkung der Körper der Morphingruppe. *Zentralbl. f. Physiol*, 1902, XVI, 63 à 72.

E. POPPER. — Ueber einen Unterschied in der Wirkung des Morphins und des Opiums auf den Darm. *Deuts. med. Woch.*, 1922, XXXVIII, 308 à 309.

J. PAL & E. POPPER. — Ueber die Darmwirkung des Kodeins und des Thebains. *Biochem. Zeits.*, 1913. LVII, 492 à 494.

E. POPPER & C. FRANKL. — Ueber die Wirkung der wichtigsten Opium-alkaloide auf den überlebenden Dünndarm. *Deuts. med. Woch.*, 1912, CXXXVIII, 1318 à 1319.

3. OTTO HIRZ. — Untersuchungen am überlebenden Darm mit besonderer Berücksichtigung der Wirkung von Uzaron. *Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakol.*, 1913, LXXIV, 318 à 352.

4. R. MEISSNER. — Pharmakologische Versuche am überlebenden Darm. *Biochem. Zeits.*, 1916, LXXIII, 236 à 259.

5. P. TRENDELENBURG. — Physiologische und pharmakologische Versuche über die Dünndarmperistaltik. *Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakol.*, 1917, LXXXI, 55 à 129.

6. K. UHLMANN UND J. ABELIN. — Beiträge zum Opiumproblem. *Zeits. f. exper. Pathol. u. Therap.*, 1920, XXI, 68 à 96.

7. M. LE FÈVRE DE ARRIC. Recherches sur l'action de la papavérine sur la motilité intestinale. *Volume jubilaire édité à l'occasion du centenaire de la Société Royale des Sciences Médicales et Naturelles de Bruxelles*, 1922, pages 472 à 495.

8. ENRIQUEZ & HALLION. — Sur l'excitation du péristaltisme

intestinal par les extraits d'organes. *C. R. Soc. Biol.*, 1904, LVI, 322 ; 1911, LXI, 488 à 490.

9. W. Weiland. — Zur Kenntnis der Enstehung der Darmbewegung. *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1912, CXLVII, 171 à 196.

10. E. Zunz & P. György. — A propos de l'action de la morphine sur l'intestin. *Arch. intern. de Physiol.*, 1919, XIV, 221 à 242.

11. K. Arai. — Cholin als Hormon der Darmbewegung. VII· Cholingehalt des Magendarmkanales im Hunger und nach Morphin· *Arch. f. d. ges Physiol.*, 1922, CXCV, 390 à 409.

12. E. Zunz & J. Tysebaert. — On the action of atropinsulfat on the isoled stomach and bowel of the dog. *Journ. of·Pharm. and Ther.* 1916, VIII, 225 à 237.

13. J. W. Le Heux. — Cholin als Hormon der Darmbewegung. *Archiv. f. d. ges. Physiol.*, 1918, CLXXIII, 8 à 27.

14. R. Magnus. — Cholin als Hormon den Darmbewegung. *Die Naturwissenschaften*, 1920, n° 20.

15. C. Heymans. — Action du sang de la veine porte sur la contractilité intestinale. *Journ. Physiol. et Pathol. génér.*, 1921, XIX, 348 à 354.

16. J. W. Le Heux. — Cholin als Hormon der Darmbewegung. *Archiv. f. d. ges. Physiol.*, 1920, CLXXIX, 177 à 194.

17. J. W. Le Heux. — Cholin als Hormon der Darmbewegung. *Archiv. f. d. ges. Physiol.*, 1921, CLXXXX, 280 à 310.

Malte von Kühlewein. — Cholin als Hormon der Darmbewegung. *Archiv. f. d. ges. Physiol.*, 1921, CLXXXXI, 99 à 107.

K. Arai. — Cholin als Hormon der Darmbewegung. — *Archiv. f. d. ges. Physiol.*, 1921, CLXXXXIII, 360 à 395.

18. P. Neukirch.— Physiologische Wertbestimmung am Dünndarm. *Archiv. f. d. ges. Physiol.*, 1912, CXLVII, 153 à 170.

19. J. W. Le Heux. W. Storm van Leeuwen und C. Van den Broeke. — Quantitative Untersuchungen über den Antagonismus von Giften (Antagonismus Pilocarpin Atropin). *Archiv. f. d. ges. Physiol.*, 1920, CLXXXIV, 215 à 255.

20. A. P. Van Lidth de Jeude. — Quantitative Untersuchungen über den Antagonismus von Giften. *Archiv. f. d. ges. Physiol.*, 1918, CLX, 523 à 552.

21. Reid Hunt. — A physiological test for cholin and some of its applications. *Journ. of Pharmac. and experim, Therapeut.*, 1915, VII, 302 à 337.

22. W. Straub. — Cité d'après H. Fühner. Nachweis und Bestimmung der Gifte auf pharmakologischem Wege. Leipzig. 1922, 552 à 560.

23. W. V. KAUFMANN-ASSER. — Cité d'après L. Barthe. Toxicologie chimique, Paris 1918, 469 à 470.

24. O HERRMANN. — Eine biologische Nachweismethode des Morphins. *Biochem. Zeits.*, 1912, XXXIX, 216 à 231.

HEINEKAMP. — The mechanism of the Straub biologic test for morphine. *Journ. of Pharm. and experim. Therapeut.*, 1922, XX, 170 à 113.

25. J. OGIER et E. KOHN-ABREST. — Traité de chimie toxicologique. Paris 1924. Tome second, 224 à 236.

26. P. J. HANZLIK. — Comparative effects of morphin and alkaloids of the benzylisoquinolin group on cardiac muscle. *Journ. of Pharm. and experim. Therapeut.*, 1921, XVII, 445 à 471.

27. H. SAHLI. Ueber Pantopon, ein die Gesamtalkaloïde des Opiums in leicht löslicher und auch zu subkutaner injektion geeigneter Form enthaltendes Opiumpräparat *Therapeut. Monatsh.*, 1909, t. XXIII, pp. 1-6.

28. W. STRAUB. — Ueber Narcophin, ein rationelles Opiumpräparat. *Münch. med. Woch.*, 1912, LIX, 1542. Die pharmakodynamische Wirkung des Narcotins im Opium. *Biochem. Zeits.*, 1912, XLI, 417 à 430.

LÉGENDE DES GRAPHIQUES.

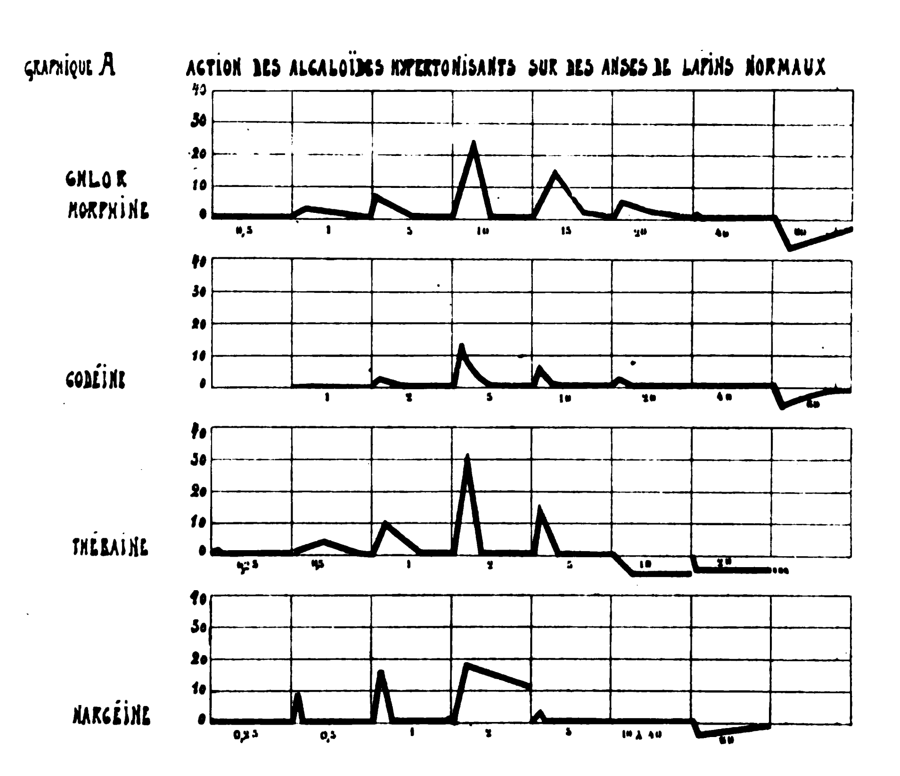
Dans ces différents graphiques, nous avons représenté le tonus moyen par un trait plein dont le point de départ est pris comme zéro. Les élévations ou les dépressions toniques sont indiquées en ordonnée en millimètres. Pour chaque dose envisagée ces modifications sont mentionnées en abscisse durant dix minutes (chaque case de ces graphiques correspond donc à dix minutes).

En-dessous de la ligne des abscisses nous avons eu soin de figurer pour les graphiques A à J, les doses croissantes d'alcaloïdes qui sont ajoutées au liquide de Tyrode ou au diffusat dans lequel plongent les anses normales.

Dans les graphiques K, L et M, nous avons inscrit en-dessous de la ligne des abscisses les doses d'alcaloïdes injectées aux lapins trois à quatre heures auparavant.

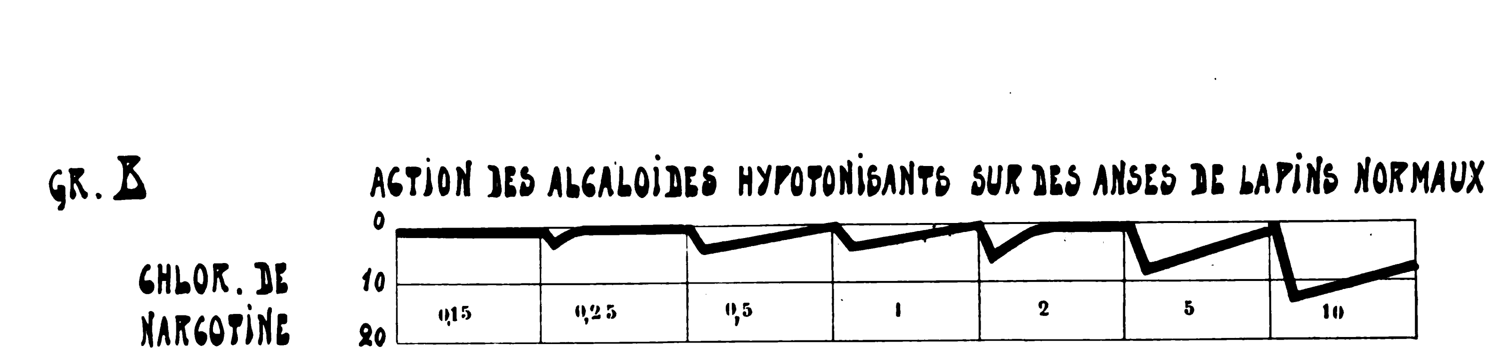
Dans les graphiques K et L, la ligne pointillée indique la réaction tonique moyenne produite lors du remplacement par un diffusat normal du Tyrode entourant les anses normales.

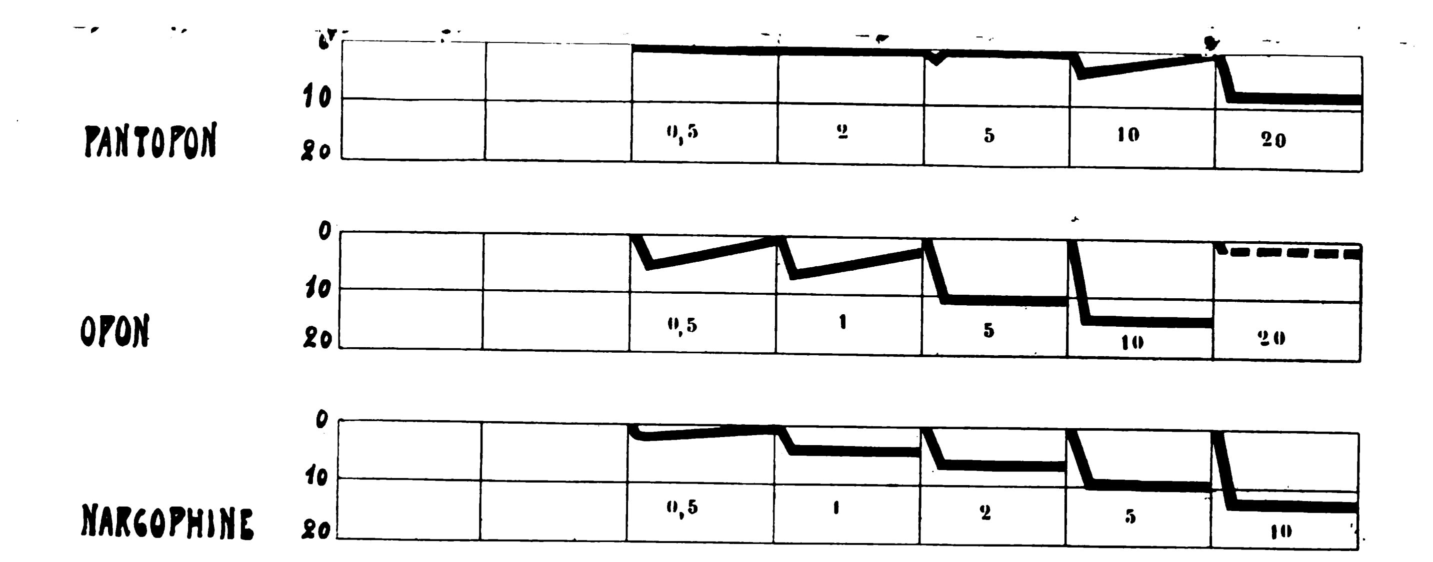
Dans les graphiques G, H, I, J et M, la ligne pointillée représente la réaction tonique moyenne produite lors de l'addition de dix milligrammes de chlorhydrate de choline au Tyrode entourant les anses normales.

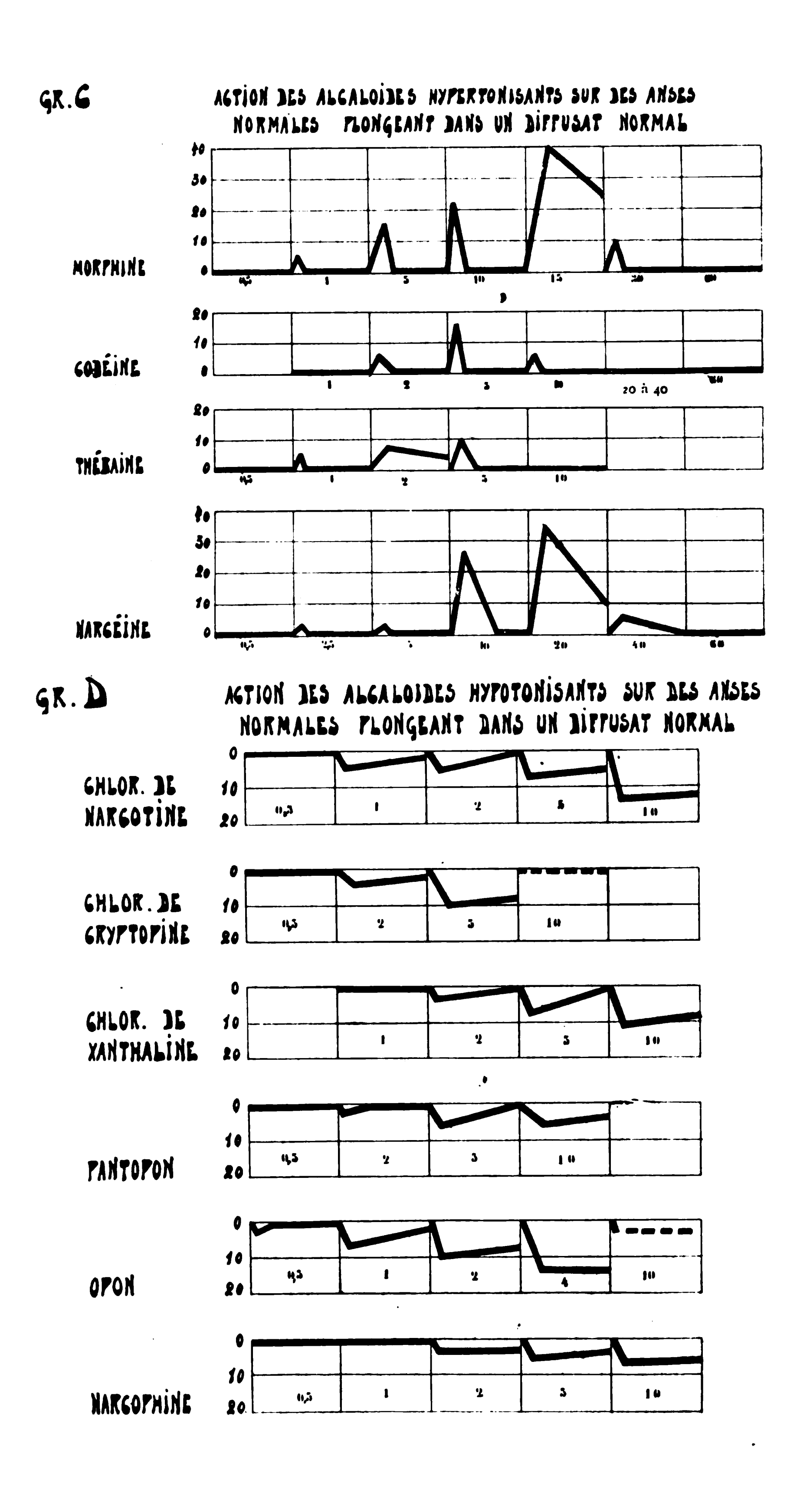

GRAPHIQUE A
ACTION DES ALCALOÏDES HYPERTONISANTS SUR DES ANSES DE LAPINS NORMAUX
CHLOR MORPHINE
CODÉINE
THÉBAINE
NARCÉINE
40
30
20
10
0
0,5
1
5
10
15
20
40
60
1
2
5
10
20
40
60
0,25
0,5
1
2
5
10
20
0,25
0,5
1
2
5
10 à 40
60

GR. B

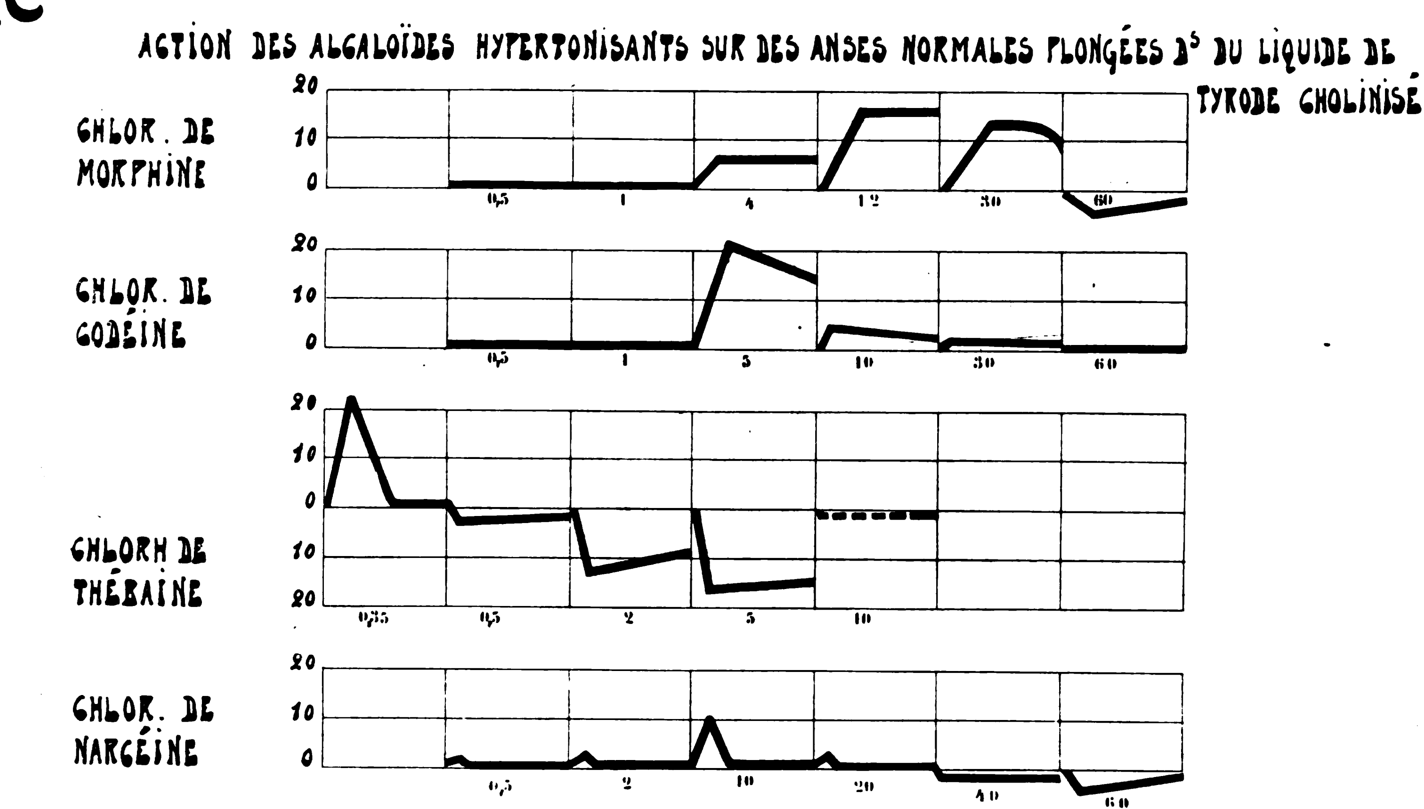
ACTION DES ALCALOÏDES HYPOTONISANTS SUR DES ANSES DE LAPINS NORMAUX




PANTOPON
10
20
0,5
2
5
10
20
OPON
0
10
20
0,5
1
5
10
20
NARCOPHINE
0
10
20
0,5
1
2
5
10

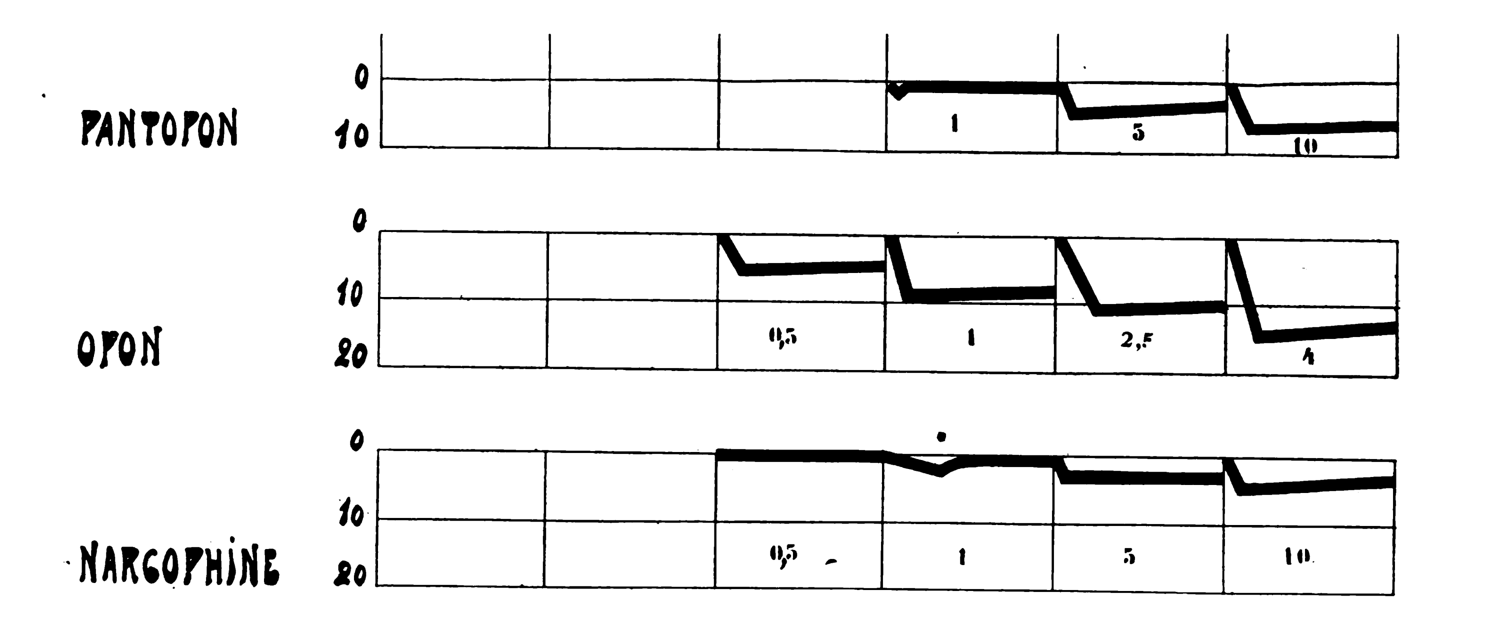


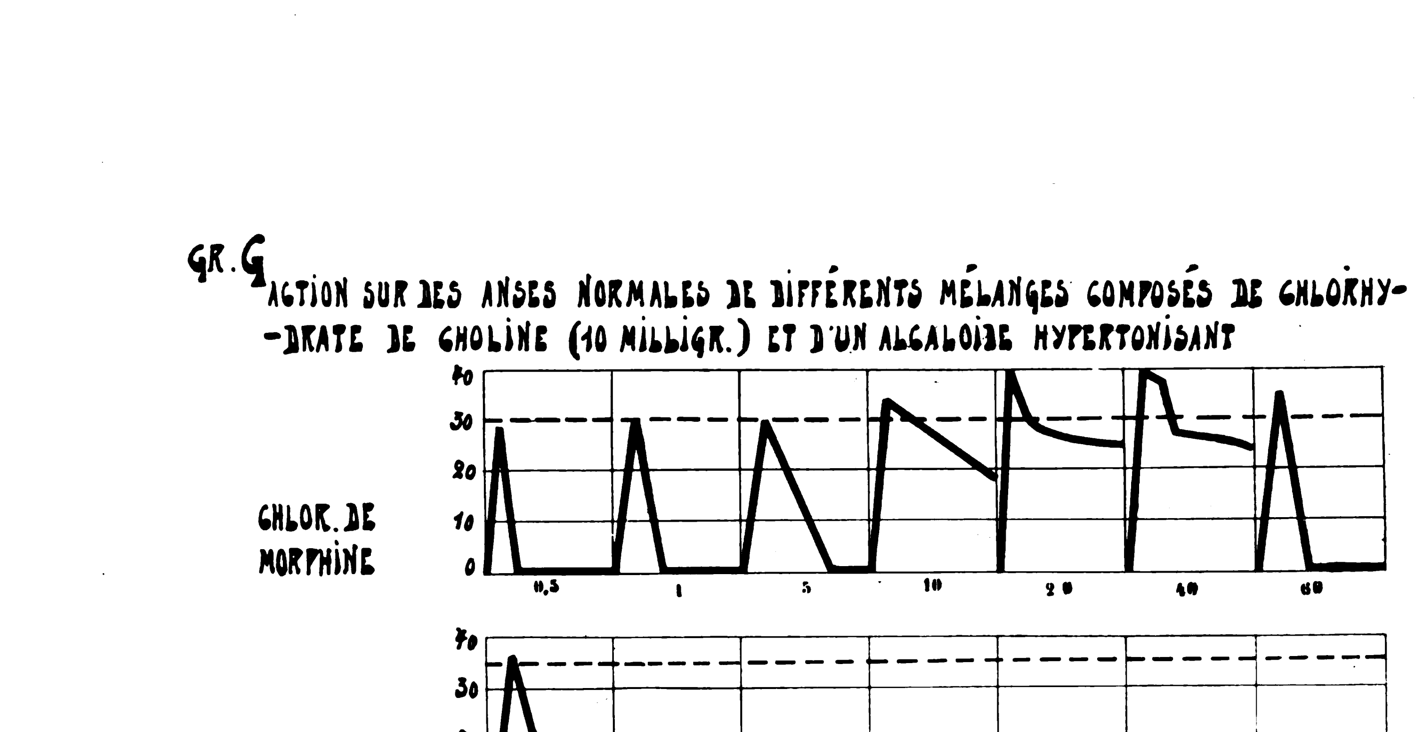
GR. C
ACTION DES ALCALOÏDES HYPERTONISANTS SUR DES ANSES NORMALES PLONGEANT DANS UN DIFFUSAT NORMAL
MORPHINE
CODÉINE
20 à 40
THÉBAÏNE
NARCÉINE
GR. D
ACTION DES ALCALOÏDES HYPOTONISANTS SUR DES ANSES NORMALES PLONGEANT DANS UN DIFFUSAT NORMAL
CHLOR. DE NARCOTINE
CHLOR. DE CRYPTOPINE
CHLOR. DE XANTHALINE
PANTOPON
OPON
NARCOPHINE


GR. E
ACTION DES ALCALOÏDES HYPERTONISANTS SUR DES ANSES NORMALES PLONGÉES Ds DU LIQUIDE DE TYRODE CHOLINISÉ
CHLOR. DE MORPHINE
CHLOR. DE CODÉINE
CHLORH DE THÉBAINE
CHLOR. DE NARCÉINE
20
10
0
0,25
0,5
1
2
4
5
10
12
20
30
40
60

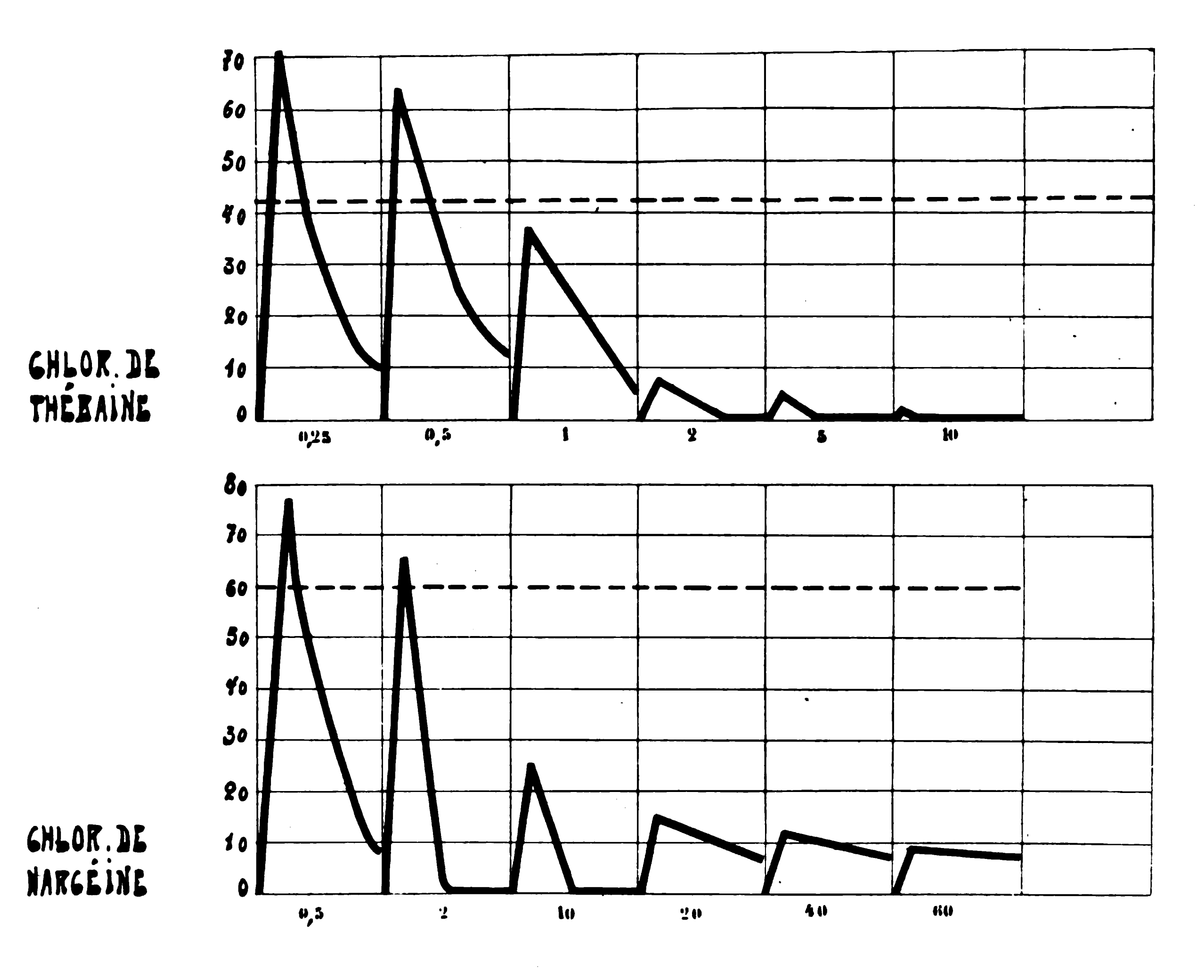
GR. F

ACTION DES ALCALOÏDES HYPOTONISANTS SUR DES ANSES NORMALES PLONGÉES D^{s} DU LIQUIDE DE TYRODE CHOLINISÉ


PANTOPON
0
10
1
5
10
OPON
0
10
20
0,5
1
2,5
4
NARCOPHINE
0
10
20
0,5
1
5
10

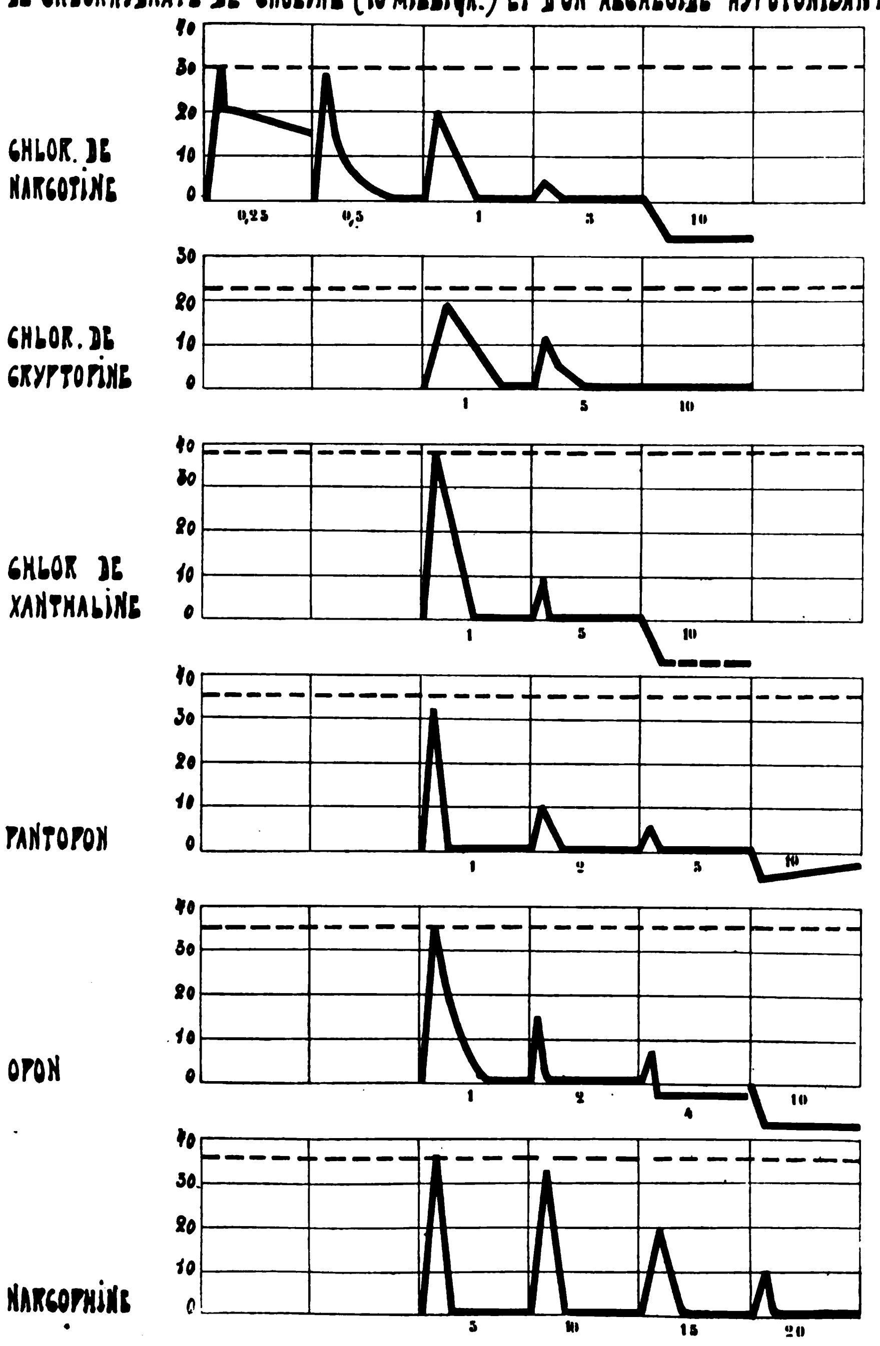


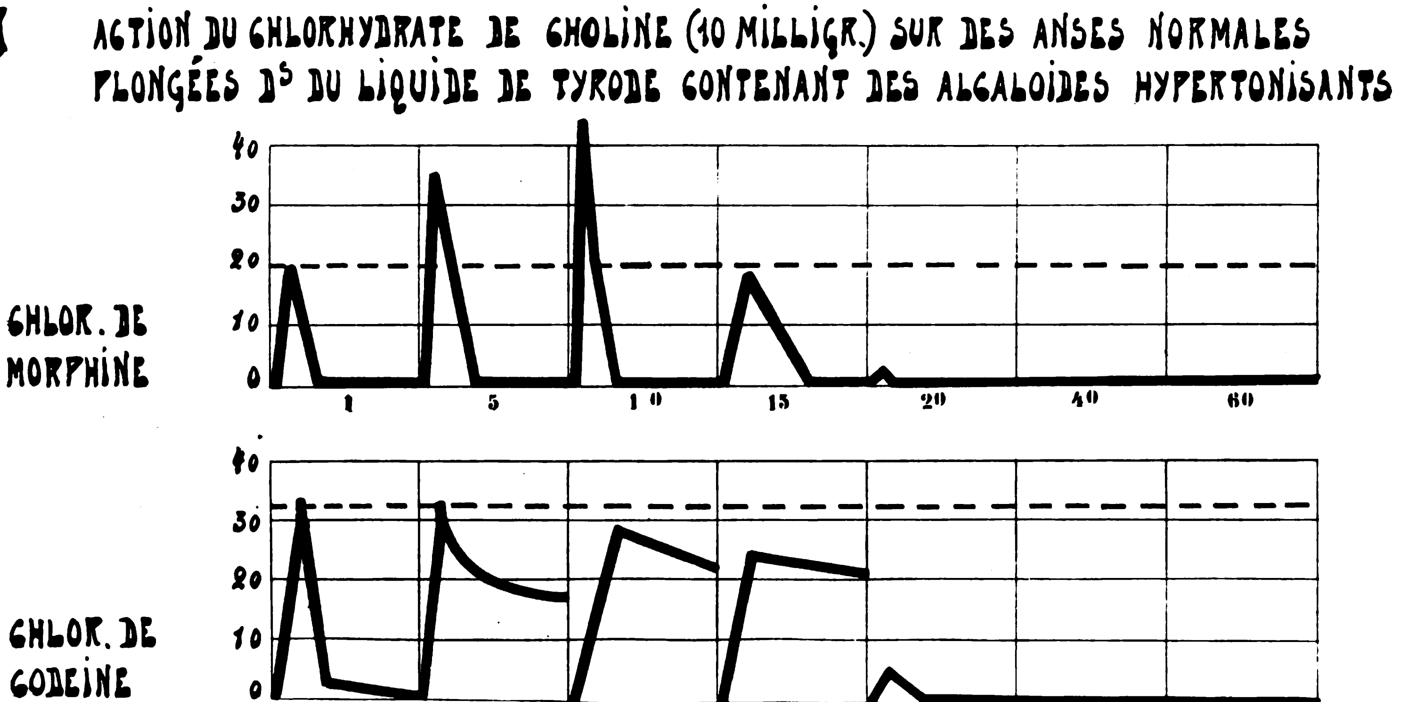
GR. G
ACTION SUR DES ANSES NORMALES DE DIFFÉRENTS MÉLANGES COMPOSÉS DE CHLORHY-
-DRATE DE CHOLINE (10 MILLIGR.) ET D'UN ALCALOIDE HYPERTONISANT
CHLOR. DE
MORPHINE
40
30
20
10
0
0,5
1
5
10
20
40
60
CHLOR. DE
40
30
20
10


CHLOR. DE THÉBAINE
70
60
50
40
30
20
10
0
0,25
0,5
1
2
5
10
CHLOR. DE NARCÉINE
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0,5
2
10
20
40
60

GR. H

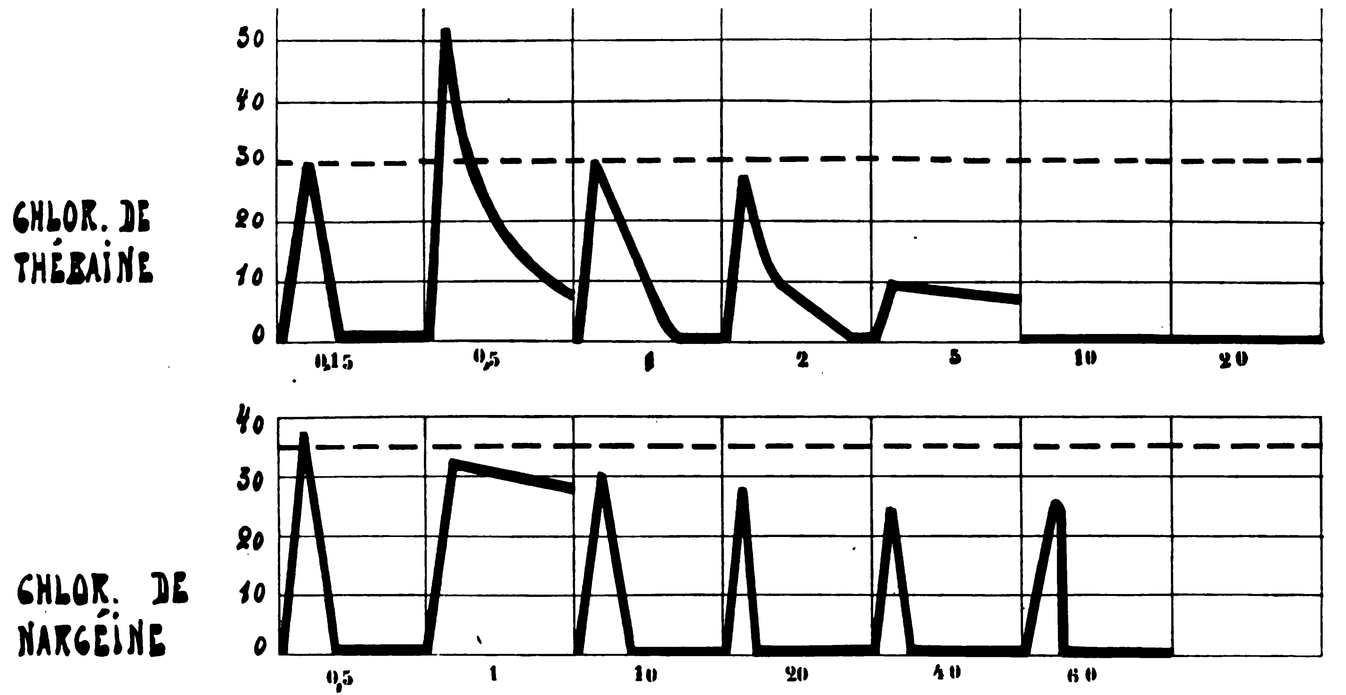
ACTION SUR DES ANSES NORMALES DE DIFFÉRENTS MÉLANGES COMPOSÉS DE CHLORHYDRATE DE CHOLINE (10 MILLIGR.) ET D'UN ALCALOIDE HYPOTONISANT

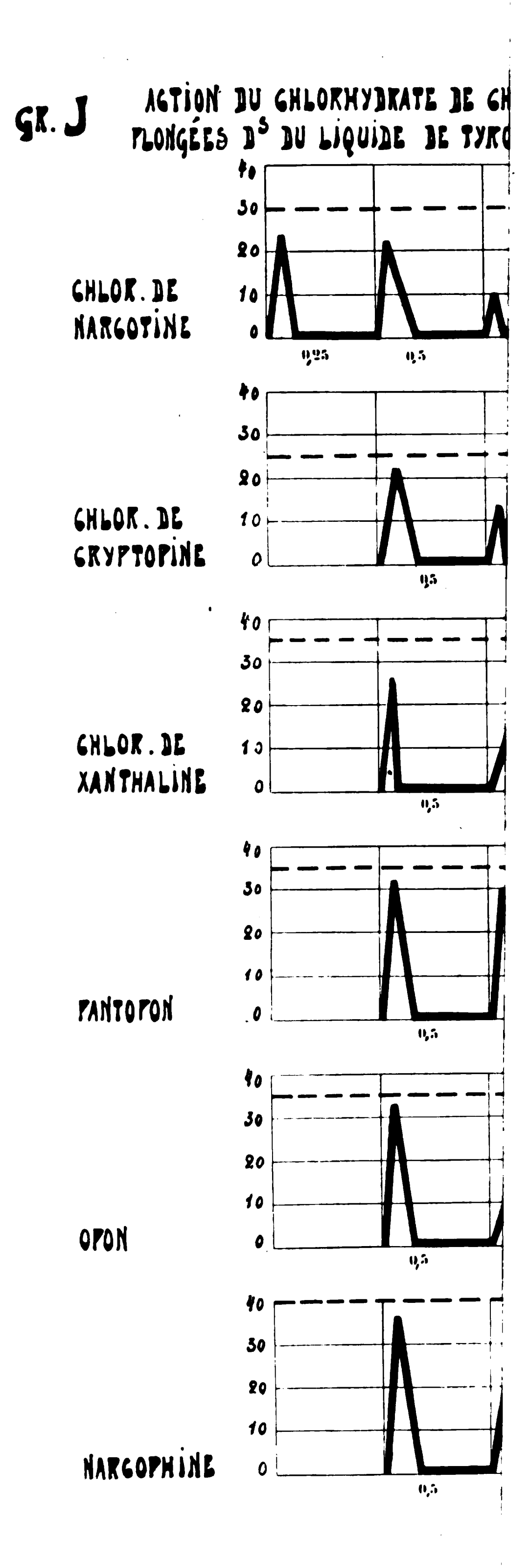




CHLOR. DE MORPHINE

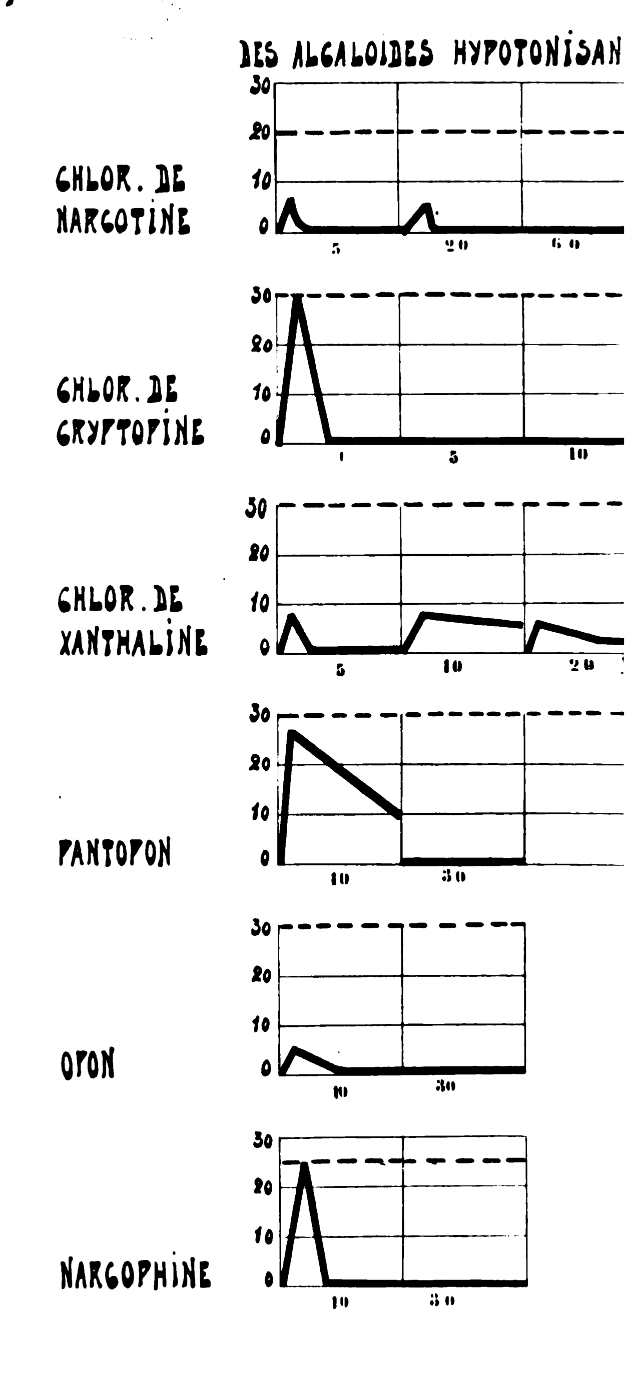
CHLOR. DE CODEINE


CHLOR. DE
THÉBAINE
50
40
30
20
10
0
0,15
0,5
1
2
5
10
20
CHLOR. DE
NARCÉINE
40
30
20
10
0
0,5
1
10
20
40
60

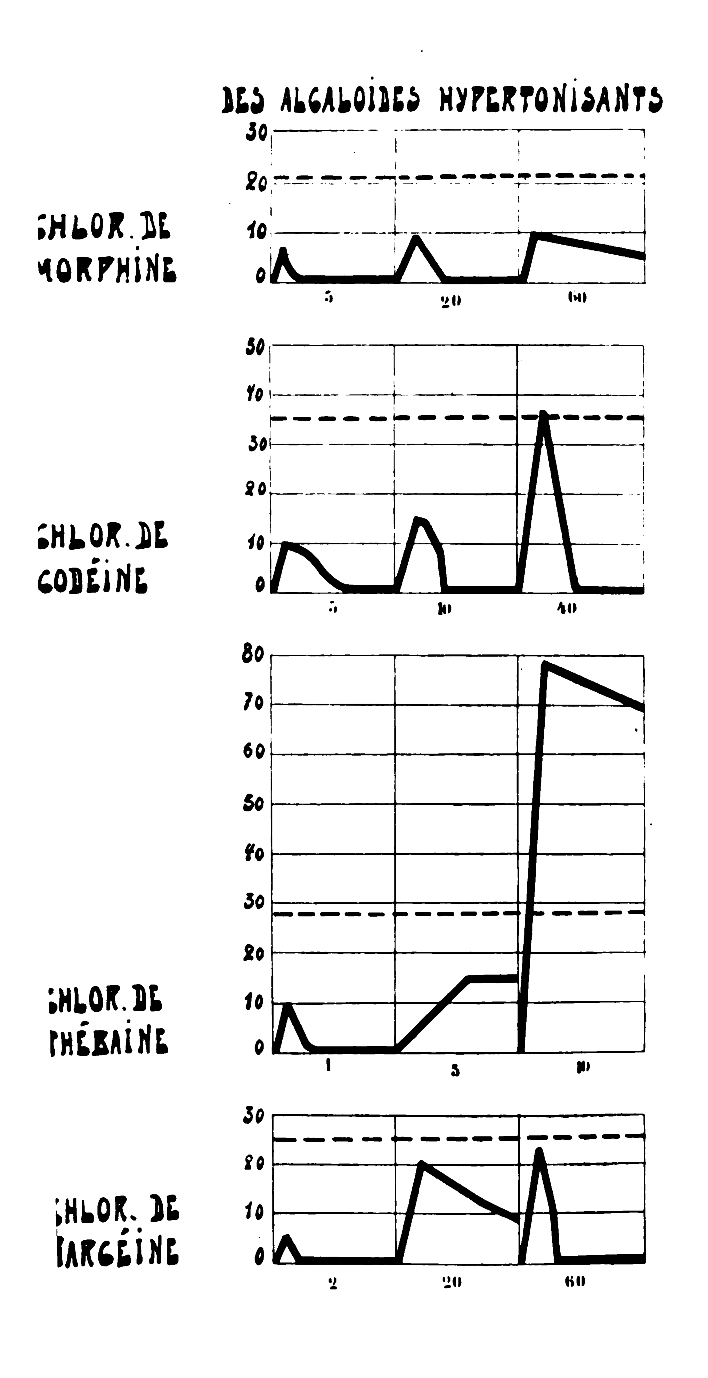

GR. J
ACTION DU CHLORHYDRATE DE CH
PLONGÉES Ds DU LIQUIDE DE TYRO
CHLOR. DE NARCOTINE
CHLOR. DE CRYPTOPINE
CHLOR. DE XANTHALINE
PANTOPON
OPON
NARCOPHINE
40
30
20
10
0
0,25
0,5

ACTION DE DIFFUSATS NORMAUX SUR D

Gr. K

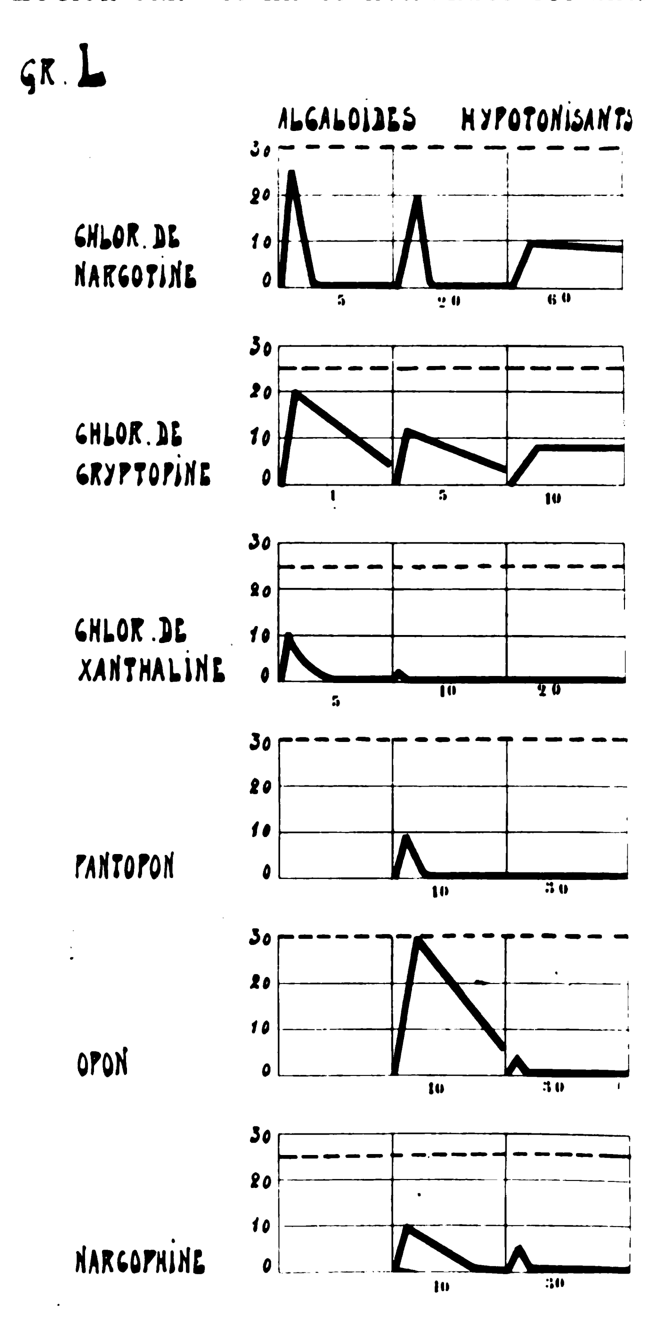


ES PROVENANT DE LAPINS INJECTÉS PAR

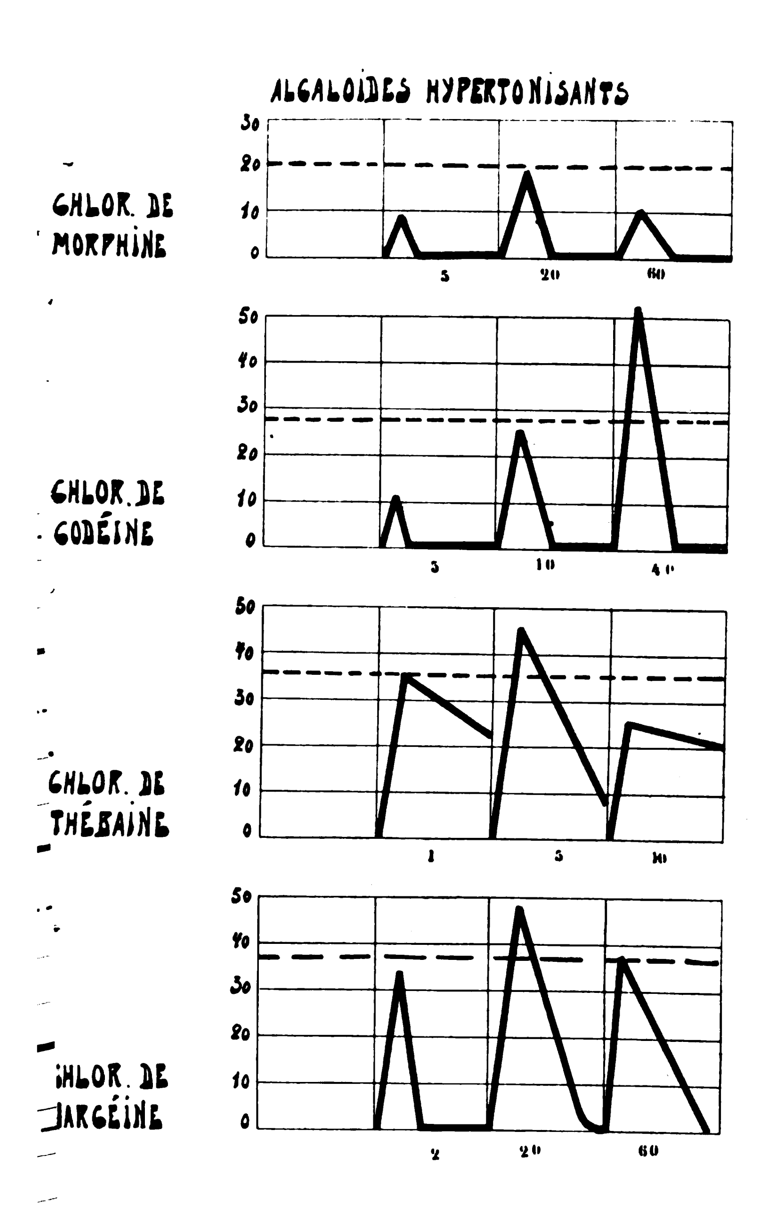


ACTION SUR DES ANSES NORMALES DES DIFFU

GR. L

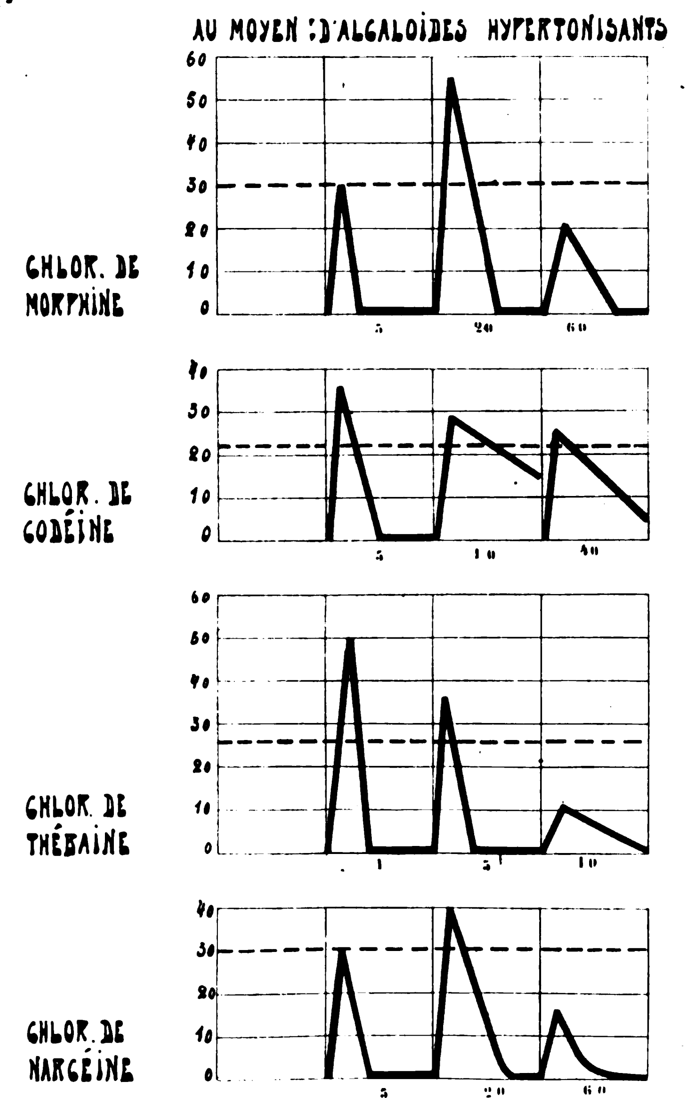


ITS PROVENANT DE LAPINS INJECTES PAR DES :

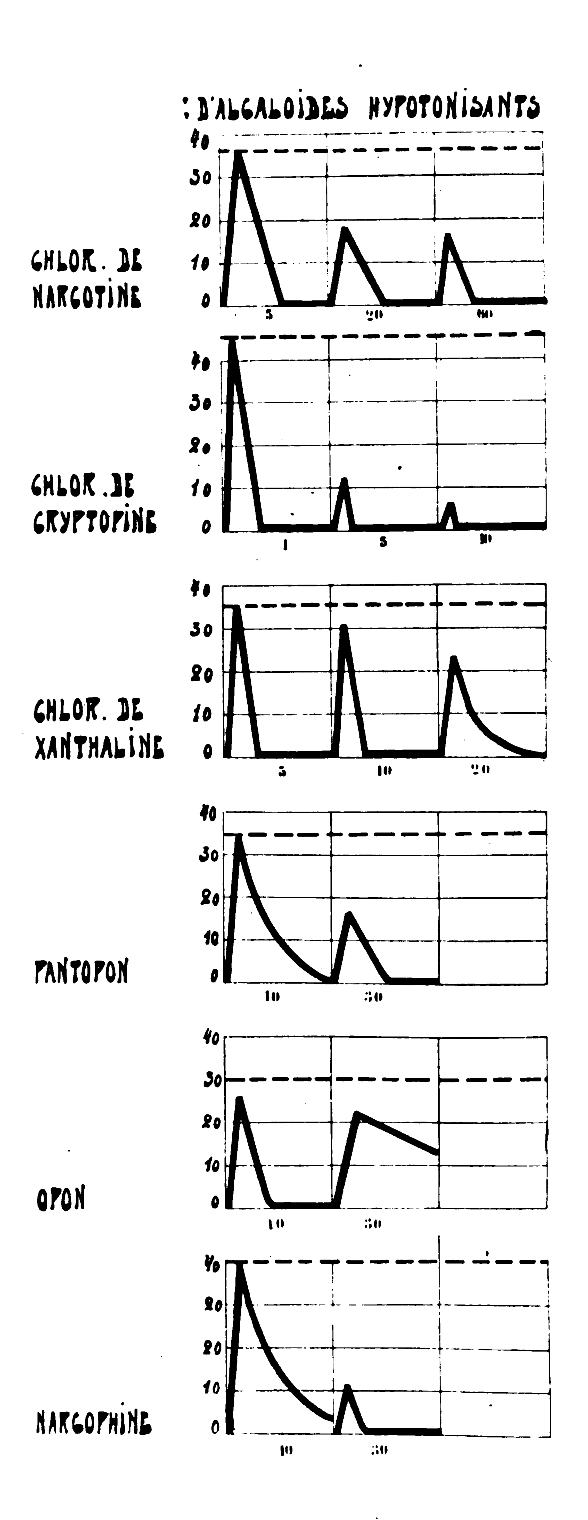


ACTION DU CHLORHYDRATE DE CHOLINE (10 milligr.) S

GR. M.



DES ANSES PROVENANT DE LAPINS INJECTES



ISTITUTO DI FARMACOLOGIA E DI TERAPIA DELLA REGIA UNIVERSITA'
DI MESSINA.
(DIRETTORE: G. VINCI).

CONTRIBUTO ALLA CONOSCENZA DELLO SVILUPPO STORICO DELLA MATERIA MEDICA IN SARDEGNA DAL XIII SEC. IN POI.

1.—Capitula, statuta et ordinamenta communis Sassari (1295). Breve portus Kallaretani (1317), Carta de Logu (1395),

PER

LUIGI TOCCO-TOCCO.

Se l'aurora arderà sui tuoi graniti,
Tu lo dovrai, o Sardegna, ai nuovi figli.
SATTA.

Introduzione.

Inizio con questa nota lo studio dello sviluppo delle cognizioni di materia medica (nel significato ampio della parola) in Sardegna durante lo svolgersi dei secoli, dal XIII sec. in poi, deducendolo dai documenti delle diverse epoche che sono pervenuti sino a noi.

Il più importante di questi documenti è la Carta de logu che nel 1421, fu, dal Parlamento tenuto a Cagliari dal re Alfonso V, resa obbligatoria a tutta l'isola.

Questo codice insigne, — che d'allora ebbe vigore nell'isola come regno separato sino all'unione, pur troppo incondizionata, della Sardegna all'Italia —, avrebbe dovuto sostituire i diversi statuti che reggevano le città sarde di Sassari, Cagliari, Bosa, Iglesias, Alghero, Oristano, ma praticamente questi continuarono ad avere vigore anche dopo la diffusione delle leggi di Alborea a tutta l'isola.

Il comune di Sassari e le città sopra citate dovevano però reggersi con statuti municipali propri molto tempo prima che quelli statuti fossero raccolti e promulgati, giacchè in ognuno di questi si fa sempre menzione di ordinamenti precedenti.

Infatti, promulgati i nuovi statuti, i vecchi non caddero del tutto in disuso ma compensavano ed integravano i nuovi, e quà e là se ne trova cenno.

In questa nota io passo in rassegna gli statuti del comune di Sassari, il Breve del Porto di Cagliari e la Carta de logu, ed in essi raccolgo solamente i dati storici che mi sono necessari per il mio studio, rimandando i commenti e le considerazioni ad altra nota.

1. — Capitula, statuta et ordinamenta communis Sassari.

(Convenzione tra il comune di Sassari e il comune di Genova).

(1295).

Furono pubblicati nel 1316 sotto la podesteria di Cavallino di Honestis, ma furono certamente compilati prima del 1294, anzi, secondo Tola, nella seconda metà del sec. XIII.

Questi statuti sono di poco posteriori agli statuti di Genova, Venezia, Ferrara, Modena, Milano, Verona, e molto più antichi degli altri statuti delle restanti repubbliche italiane.

Furono scritti ed esemplati in due codici (Brevia), uno in lingua latina, l'altro in lingua sarda (lugodorese). Quest'ultimo pervenne a noi quasi intiero, ma disordinato e confuso. Del primo possediamo solo alcuni frammenti che per fortuna conpensano in alcune parti quello che manca nell'esemplare in lingua sarda.

Tola lo riporta quasi intiero. (Codex Dipl. Sard. T. 1, pag. 509).

Il « Capitolo XIII » tratta : *Dessos Medicos et Espethiales.* (Dei medici e degli speziali).

Piuttosto che commentare questo capitolo preferisco riportarlo fedelmente, ma non letteralmente, dal sardo in italiano.

Esso ci dimostra che il mondo medico del XIII sec. era lo stesso di quello del XX.

« Il Podestà sia tenuto quando entra in carica di far giurare » tutti i medici, che abitano in Sassari e nel distretto, di esercitare » bene e legalmente la loro professione e di non fare alcuna intesa o » patto cogli speziali per percepire qualche utile su quello che essi » faranno spedire, e nello stesso modo faranno giurare gli speziali.

» E se ciò non fanno paghi il medico, ogni volta che cade in fallo, » libras V de Ianua, e tanto ogni speziale.

» Il reato si possa provare per giuramento dall'accusatore con un » testimonio, e sia tenuto segreto.

» Nessun speciale non può, nè deve pestare, nè fare pestare, fuori » bottega e se cade in contravvenzione paghi ogni volta 29 soldi de » Ianua. Di questa multa metà sia del comune, metà dell'accusatore » e sia tenuto secreto affinchè ciascuno possa accusare i contravven- » tori ».

Il « Capitolo LXVII : *Dessos qui venden su pische luvatu, et de non luvare* ». (Di quelli che vendono il pesce *luvatu* e di non *luvare*)

prescrive che per la pesca dei pesci non si usino euforbiacee *(lua)* e che non si portino o vendano di questi pesci a Sassari.

Il « Capitolo CLVI : *De Ferita Dubitosa* » (Di ferita dubbia) ordina che il rettore o podestà possa spedire i medici che vuole fuori Sassari per esaminare il ferito. I medici devono riferire sotto giuramento. In caso di disobbedienza commina delle pene.

Il Capitolo XXXIX del Libro III : contempla i casi non descritti particolarmente negli statuti, ed ordina che se alcuno facesse reato sia condannato dal podestà secondo il consiglio che veniva preso con sei consiglieri, di regola persone pratiche di quanto si doveva giudicare, scelti con dovute cautele.

2. — Breve portus Kallaretani.

(1317).

Questi *Breve* sostituirono, come si rileva dal Capo XLI, il *Breve dei Castellani di Cagliari*, e furono ordinati sotto il dominio pisano nel febbraio del 1317 (1318 stil. pis.).

L'originale del Breve pare posseduto dalla famiglia Roncioni di Pisa. Nel 1838 il prof. BONAINI ne fece una copia esattissima la quale si conserva nei *RR. Archivi* di Torino.

Da questa copia il Tola nel 1839 trasse quella che pubblicò nei *Monumenta Historiae Patriae*, T. X pag. 644.

Questo documento è molto interessante perchè ci dà notizie delle droghe che si commerciavano in Sardegna tra il XIII ed il XIV sec.

La tariffa dei diritti che i sensali erano autorizati a riscuotere è nel Capitolo XXXVII « *Dei Sensali* » al Capo LV, e si trova solo nel libro di Tola mentre manca nel Breve pubblicato dal Pardessus (1840).

Riporto le voci citate :

9 — e del centinaio de sucaro per parte Dr. III.
11 — » » dilacha pepe mustica e zezano per parte Dr. III.
12 — » » della cannella per parte Dr. III.
22 — e del lasporta della pece per parte Dr. I.
37 — e del centinaio della galla per parte Dr. II.
38 — » » della lume, per parte custoli e sucaro Dr. IIII.
40 — » » dicatuno altro alume per parte Dr. I.
46 — edella liura di pregio di safarano per parte Dr. II.
47 — e di ciascuna liura di noci moscate o dindia per parte Dr. II.
48 — e di quella di garofolo per parte Dr. II.
49 — e del centinaio di zattouaro per parte Dr. II.
50 — » » doncenso per parte Dr. II.
55 — e della giorra del catrame perparte Dr. I.

76 — edi catuno centinaio dindico dibagade per parte Dr. III.
78 — e del centinaio digoma arabica per parte Dr. II.
79 — » » dipoluere disucaro per parte Dr. II.
81 — » » dalcacosso fistula per parte Dr. II.
82 — » » dandatali per parte Dr. I.
83 — » » di comino per parte Dr. I.

Il « Capitolo : *Delli Consoli delli Mercanti* » dà speciali e particolareggiate disposizioni per la compra-vendita del zafferano che si esportava dall'isola e che era soggetto a determinati ordinamenti.

3. — Carta de Logu.

(Carta delle leggi del territorio di Alborea).

(1395).

La Carta de logu, cioè « Carta delle leggi del territorio di Alborea », fu promulgata il giorno 11 aprile del 1395, giorno di pasqua di riserruzione, da Eleonora, figlia di Mariano IV e di Timbora di Roccaberti, giudichessa di Alborea.

Tristi tempi travagliavano allora la Sardegna desolata dalle contrastate dominazioni pisana, aragonese e genovese, mentre nel giudicato di Alborea si accentrava la millenaria, e mai spenta, aspirazione dei Sardi di essere popolo libero ed indipendente.

Il giudicato di Alborea era retto prima da un « codice rurale » (carta de logu) fatto da Mariano IV ma : « Sa Carta de logu, sa quali » cum grandissimu provvidimentu fudi fatta peri sa bona memoria » de Iugghi Mariani Padri nostru, in qua direttu Iugghi de Arbarèe, » non essendo corretta per ispaciu de seighi annos passados, como per » multas variedadis de tempus, bisognando de necessidadi corrigerla » fu da Eleonora con deliberato consiglio corretta e mutata di bene » in meglio ».

Per meglio mettere in evidenza i pregi di questo monumento di legislazione sarda dirò che esso si differenzia nettamente dalle leggi degli altri popoli.

In Sardegna non si conosceva allora il miserando spettacolo che offriva la giurisprudenza di altri paesi.

Le guerre private, i combattimenti giudiziari, le prove del fuoco, del ferro rovente, dell'acqua calda e fredda, del pane e del cacio, e simili ; tristi portati dei popoli barbari e della cieca superstizione, i quali, sotto nome di giustizia, erano il flagello dell'umanità, non allignarono mai in Sardegna.

Ne fanno fede la Carta de logu ed i Cap. Stat. et Ord. Comm. Sassari. (De Vecchio, Considerazioni alla Carta de logu).

La Carta de logu, dettata in sardo, consta di 198 capitoli, divisi in 10 parti.

Prima circolò manoscritta, poi fu stampata.

Sino al 1805 si conoscevano le seguenti edizioni :

1a ediz. E' scritta in alborese. Si ritiene che sia stata stampata in Cagliari nel 1495 nella stamperia del Dottor Niccolò Cannellas.

2a ediz. E' scritta in alborese. Non si sà dove sia stata stampata e da chi perchè manca il frontespizio. Si ritiene del 1501.

3a ediz. E' scritta in alborese. E' stampata a Madrid nel 1567 per opera di Don Girolamo Olives il quale vi aggiunse i commentari da lui composti.

4a ediz. E' scritta in lugodorese. E' stampata a Sassari nel 1617 per opera di di Don Gaspare Figo.

5a ediz. E' una traduzione in lugodorese della 3 ediz. E' stampata a Cagliari nel 1708 per opera di Niccolò Pisà.

6a ediz. E' scritta in lugodorese. E' stampata a Cagliari nel 1725 per opera di Gaspare Niccolò Garimberti.

7a ediz. E' scritta in alborese. E' stampata a Roma nel 1805 presso Antonio Fulgoni per opera di G. M. Mameli.

La mia famiglia possiede la *5a* e *7a* edizione, e sono i testi che ho consultato in queste mie ricerche.

Il « Capitolo V : *De chi darit, over faghirit dari ad alcuna persona tossigu, over venenu* ». (Di chi desse, ovvero facesse dare, ad alcuna persona veleno o tossico) dopo aver comminato le pene a chi ha somministrato, o fatto somministrare, veleno o tossico, ordina che, se l'avvelenato non morisse, l'avvelenatore debba rifondergli « spese, mancamenti, danni, ed interessi... così di medici come di medicine ».

La voce *meyghinas*, in edizione antecedente alborese (3- ediz. Madrid) è scritta *meyghissas* (medichesse), ma siccome nelle edizioni lugodoresi troviamo la dicitura *meiguinas* (medicine) dobbiamo escludere che l'arte medica potesse essere esercitata da donne riconosciute legalmente.

Il « Capitolo XII : *Dessas feridas, chi si dubitarint de morti* ». (Delle ferite che si dubitassero mortali) vuole che il feritore sia tenuto prigione « infino a tanto che il medico, ovver medici, diranno, per sacramento loro, che quell'uomo ferito sia fuori di pericolo di morte ». Ma passati 60 giorni, se il ferito non muore, o muore dopo, » avendolo lasciato il medico fuori dubbio » paghi il feritore la multa ecc.

Il « Capitolo LXXXV : *De chi hat a cundiri abba, over alluari innantis de santu miali de capudani* ». (Di chi avvelenerà acqua, o l'*alluerà* prima di San Michele di settembre) prescrive la pena di chi avrà pescato pesci avvelenando l'acqua con euforbiacee *(lua)*. (Confronto : Cap. LXVII degli Stat. Cap. et Ord. Comm. Sassari).

Il « Capitolo CXVII : *Dessas gammas, chi s'hant a perder dess'abba fera* » (Delle greggi che si perderanno per acqua avvelenata) non è abbastanza chiaro per intendere cosa voglia esprimere il legislatore colla parola « *fera* ».

Siccome è probabile alluda all'uso sardo di avvelenare le acque

per la pesca, ne parlerò diffusamente nella nota nella quale commenterò ed illustrerò i dati raccolti nello studio dei diversi documenti storici.

BIBLIOGRAFIA E NOTE.

Dei testi più interessanti consultati, ho fatto già cenno nel corso della nota.

Il T. I e II dei *Codex diplom. sard.* fanno parte dei *Mon. hist. patr.* e corrispondono ai Vol. X e XII di questi.

Sono libri molto rari. Gli studiosi li possono trovare nelle biblioteche del Regno.

Le edizioni della Carta de logu sono rarissime e quelle che esistono sono gelosamente custodite dalle famiglie sarde.

Alcune edizioni si trovano nelle biblioteche di Cagliari e Torino.

F. Bonaini, negli « Statuti inediti di Pisa », Firenze, 1870, v 2, p, 1113, porta una variante del Cap. XXXVIII del *Breve portus Kallaretani.*

Per comodità degli studiosi trascrivo solo le voci diversamente scritte :

11 — e del centinaio di lacha pepe, mastica e zezavo per parte Dr. III.
12. — » » della canella per parte Dr III.
22 — e della sporta della pece per parte Dr I.
38 — e del centinaio del alume, per parte, custoli e sucaro Dr. IIII.
46 — e della livra di pregio di safarano per parte Dr 2.
47 — e di ciascuna livra di noci moscate o d'India per parte Dr 2.
45 — e del centinaio di zattovaro per parte Dr II.
50 — » » d'oncenso per parte Dr II.
76 — edi catuno centinaio d'indico di Bagade per parte Dr. III.
78 — e del centinaio di goma arabica per parte Dr III.
81 — » . » della cossofistula per parte Dr II.
82 — » » d'andatali per parte Dr I.

TRAVAIL DE L'INSTITUT DE PHARMACODYNAMIE DE L'UNIVERSITÉ DE GAND.

DIRECTEUR : J.-F. HEYMANS.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ACTION MÉTABOLIQUE DE L'INSULINE

PAR

C. HEYMANS ET M. MATTON.

I. — INFLUENCE DE L'INSULINE SUR LES ÉCHANGES RESPIRATOIRES ET LA TEMPÉRATURE DU LAPIN.

C'est un fait dûment établi que l'injection d'une dose adéquate d'insuline abaisse le taux de la glycémie. Bien des hypothèses ont déjà été émises pour expliquer le mécanisme de cette action. De toutes ces hypothèses nous en retenons ici une seule : celle qui tend à rattacher la disparition du glucose à son hypercombustion. Plusieurs expérimentateurs ont cherché à la prouver, mais leurs résultats et leurs conclusions sont certes très variées. La plupart des recherches portèrent sur la détermination du métabolisme respiratoire de sujets normaux ou diabétiques. Ce furent d'abord celles de DIXON, EADIE et PEMBER (1) qui examinèrent les échanges respiratoires du lapin et du chien et constatèrent, après injection de l'insuline, que l'absorption de l'oxygène augmente au moment des convulsions hypoglycémiques, cette augmentation étant nettement en rapport avec les mouvements de l'animal, tandis que la chute primaire du sucre sanguin ne s'accompagne point d'hypercombustion. Ces faits avaient déjà amené MAC LEOD (2), à conclure que l'insuline ne provoque point la combustion du glucose. Mais, depuis une série de travaux ont encore paru, les uns positifs, les autres négatifs. Ainsi DALE (3) admet que l'injection d'insuline produit une stimulation de la combustion du glucose qui est telle que l'organisme s'appauvrit en hydrate de carbone. BISSINGER, LESSER et ZIPF (4) se rangent aux conclusions de DALE. Au contraire, DUDLEY, LAIDLAW, BOOK, TREVAN et ELLEN (5) montrent que, chez la souris, l'insuline produit une diminution de l'élimination carbonique accompagnée d'une chute de la température. D'après KELLAWAY

et HUGH (6), l'insuline provoque chez un sujet normal une augmentation de CO^2 et de la production calorique, avec cette réserve toutefois qu'il y a plus de sucre qui disparaît qu'il n'y en a de brûlé. R. LYMAN, E. NICHOLS et M. CANN (7) concluent à une augmentation du quotient respiratoire chez les sujets normaux après injection d'insuline. AMBARD, SCHMID et ANOVLJEVITCH (8), rapportent une augmentation de l'élimination de CO^2 chez le lapin et concluent à une hypercombustion du glucose pendant l'hyperinsulinémie.

Les résultats obtenus chez les sujets diabétiques sont également variables. Ainsi HÉDON (9), GIBBS et MURLIN (10) signalent, chez le chien diabétique, une augmentation de CO^2 et une élévation du quotient respiratoire, tandis que GUY LAROCHE, DAMPTAIN et TAQUET (11), constatent chez l'homme diabétique, après injection d'insuline, tantôt une augmentation et tantôt une diminution du quotient respiratoire. FEYERTAG (12), au contraire, n'a pas constaté de modifications de quotient respiratoire chez le diabétique injecté d'insuline. D'après RINGER MICHAEL (13), l'insuline produirait chez le chien en glycémie phlorhyzinique une combustion de 60% du glucose, 40% étant transformé en glycogène.

Au cours de la rédaction de ce travail, nous lisons que BORNSTEIN (40), détermina l'élimination de CO^2 et le quotient respiratoire avec le dispositif de Zuntz-Geppert chez le chien et l'homme diabétique, il rapporte que dans un certain nombre d'expériences il observa une élévation du quotient respiratoire qui n'est pas en rapport avec une augmentation des combustions des hydrates de carbone, mais avec une amélioration de la ventilation pulmonaire. BORNSTEIN rejette l'existence d'un processus de combustion du glucose sous l'action de l'insuline. Signalons encore que récemment NOYONS, BOUCKAERT SIERENS et STRICKER (14-41), n'ont observé aucune hyperdéperdition calorique après injection d'insuline au le lapin normal ou hyperglycémique.

Cet aperçu, forcément incomplet, tant les travaux sur cette question sont déjà nombreux, nous montre néanmoins, à l'évidence, que les avis sont très partagés. C'est pourquoi, disposant d'une technique qui permet un dosage total, continu, fractionné et précis du CO^2, nous avons à notre tour abordé la question : qu'elle est l'influence de l'insuline sur le métabolisme respiratoire et la température du lapin placé dans différentes conditions expérimentales? (1)

TECHNIQUE.

Le dispositif employé dans nos expériences a déjà fait l'objet de descriptions antérieures détaillées (16). Nous nous contenterons donc de résumer ici les principes de l'appareil dont ci-contre un schéma (fig. I).

---

(1) Cette partie du mémoire constitue le développement de deux notes préliminaires à la Société de Biologie (15).

La canule trachéale du lapin est reliée au système des valvules inspiratoire et expiratoire ; on note synchroniquement le volume respiratoire au compteur, et le temps de pulvérisation d'un poids déterminé de soude titrée. Le dosage ultérieur de la soude nous donne le CO^2 ; éliminé pendant ce même temps. Dans les protocoles d'expériences, le volume respiratoire et l'anhydride carbonique sont ramenés respectivement à la minute et au kilo d'animal. Les déterminations de la glycémie furent faites au moyen de la méthode de MAC LEAN (17).

Pour la facilité de lecture des protocoles d'expériences nous donnons ci-dessous le texte explicatif des abréviations.

N°D	=	n° des dosages.
T	=	heure, minutes et secondes.
T'	=	durée, en minutes et secondes, entre chaque dosage.
VR	=	volume respiratoire pendant T'. (en litres).
VCO^2	=	» carbonique expiré pendant T' (en cm^3).
$VCO^2$1'	=	» » par minute.
$VCO^2$1'K.	=	» » » » et kilo.
VR1'	=	» respiratoire par minute.
VR1'K.	=	» » » » » et kilo.
T°	=	température rectale.
R	=	fréquence respiratoire à la minute.

PARTIE EXPÉRIMENTALE.

Les expériences constituent quatre séries portant sur l'influence de l'insuline sur les échanges respiratoires carboniques, le volume respiratoire et la température :

A) des lapins normaux.
B) des lapins hyperglycémiques.
C) des lapins narcotisés.
D) des lapins à jeun.

Nous donnons en détails les protocoles d'une ou deux expériences typiques de chaque série.

Avant de passer aux détails des expériences, il nous semble utile de signaler qu'on admet en général qu'une unité d'insuline équivaut à 1.5 gr. de glucose (18). Or on sait que la combustion complète d'un gramme de glucose doit s'accompagner d'une élimination de 750 cc. CO^2. D'autre part le lapin normal élimine en moyenne de 9.5 à 10.5 cc. CO^2 par minute et kilo. Ces données serviront de point de départ et de comparaison.

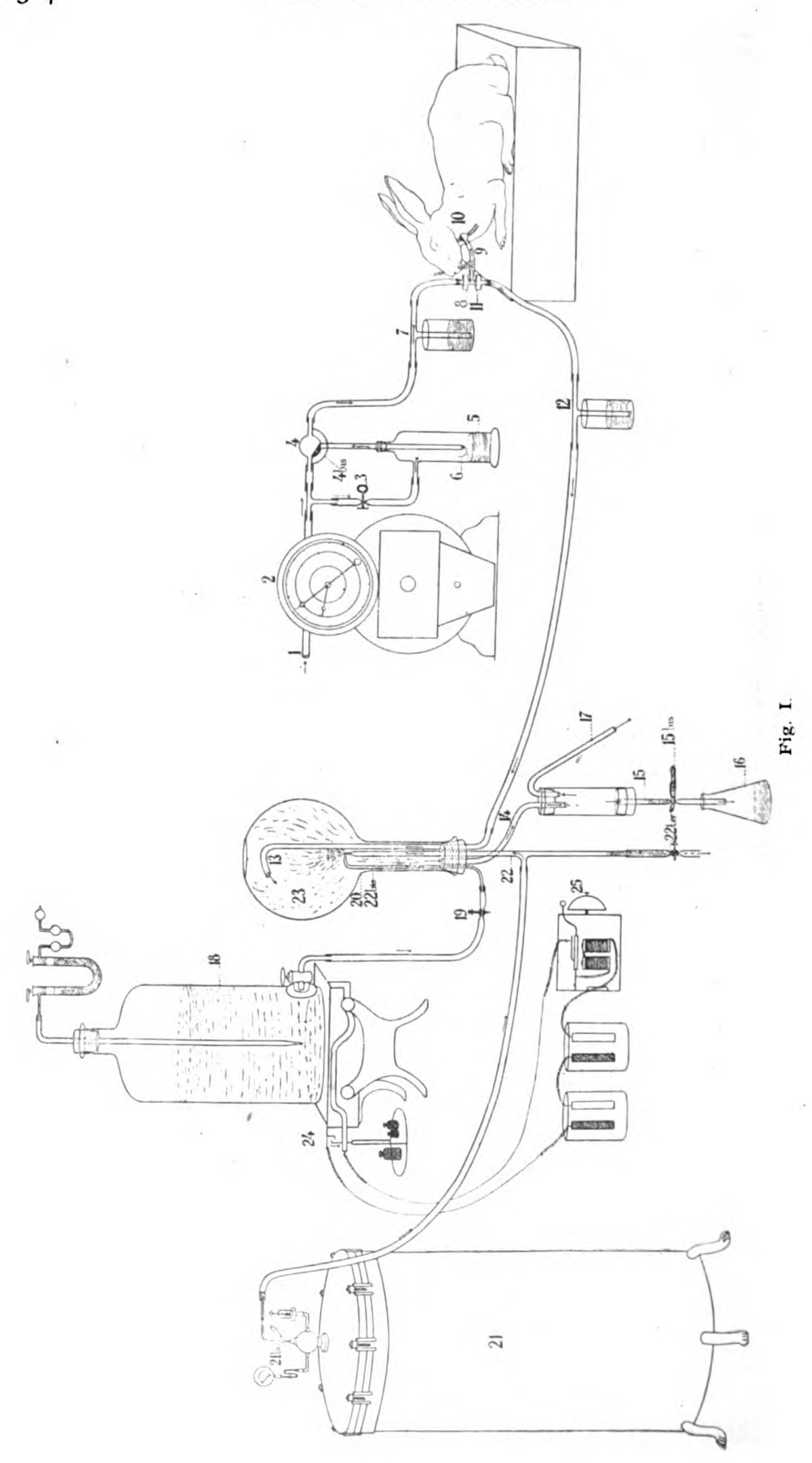

1
2
3
4
4bis
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
15bis
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25

Fig. I.

Texte explicatif du schema du dispositif employé pour mesurer le volume respiratoire et doser l'anhydride carbonique éliminé.

1. Tube d'entrée de l'air inspiré.
2. Compteur qui mesure le volume respiratoire.
4. Robinet à triple voie avec pince (3) permettant l'administration d'un anesthésique (5-6).
7. Tube en T, faisant fonction de manomètre à eau, mesurant la pression inspiratoire négative.
8. Valvule inspiratoire.
9. Tube d'inspiration et d'expiration.
10. Robinet à triple voie, intercalé dans la trachée du lapin.
11. Valvule d'expiration.
12. Tube en T mesurant la pression positive de l'air expiré.
13. Extrêmité du tube amenant l'air expiré au fond du ballon renversé de 5 litres.
14. Tube de sortie pour air et soude.
15. Tube d'écoulement pour soude.
15*bis*. Pince qui arrête l'écoulement.
16. Flacon où la soude tombe dans une solution de $BaCl^2$.
17. Tube de sortie de l'air expiré et dépouillé de CO^2.
18. Flacon de 10 litres avec soude titrée.
19. Pince à vis qui règle l'écoulement de la soude.
20. Tube amenant la soude au pulvérisateur.
21. Générateur de vapeur d'eau sous pression.
21*bis*. Robinet qui règle l'échappement de la vapeur.
22. Tube en T.
22*bis*. Tube ascendant, terminé en tube capillaire, où la vapeur qui s'échappe pulvérise le jet de soude sortant du tube capillaire.
22*ter*. Tube collecteur de l'eau de condensation dont l'écoulement se règle par la pince-à-vis.
23. Atmosphère de soude pulvérisée et d'air expiré.
24. Contact électrique entre les 2 couteaux de la balance sur laquelle est placé le flacon de soude.
25. Sonnerie électrique qui fonctionne dès que le contact (24) est établi ; c.-à-d. quand le poids désiré de soude s'est écoulé.

A. — Influence de l'insuline sur le métabolisme respiratoire du lapin normal.

Voici une expérience :

Lapin : Poids 1710 gr. A 15 h. trachéotomie, relié au dispositif de dosage.

N° D	T	T'	VR	VCO²	$VCO^2_{1'}$	**$VCO^2 1'$ K**	$VR_{1'}$	**V'R 1' K**	T°	OBSERVATIONS
	15h.14'55''									
1	» 21'19''	4'26''	2.350	79.025	17.6	**10.0**	0.53	**0.30**		
2	» 24'10''	4'49''	2.250	70.850	14.7	**8.0**	0.46	**0.26**		
3	» 28'55''	4'45''	1.900	70.850	14.9	**8.6**	0.40	**0.23**		
4	» 34'16''	5'25''	2.700	76.300	14.2	**8.2**	0.50	**0.29**		
5	» 40'00''	5'44''	1.350	70.850	12.3	**7.1**	0.33	**0.19**		
6	» 45'15''	5'15''	1.850	89.925	17.1	**10.0**	0.35	**0.20**		
7	» 50'40''	5'35t'	2.150	87.200	15.6	**9.7**	0.38	**0.22**		Légèrement agité par pla-
8	» 56'20''	5'40''	2.050	84.475	14.9	**8.6**	0.59	**0.34**	**38°4**	cement de thermom.
9	16h. 1'51''	5'32''	2.900	94.375	17.05	**9.7**	0.52	**0.30**		
10	» 7'25''	5'34''	3.650	106.275	19.1	**11.1**	0.65	**0.38**		*Inj. intravein. de 7 unités cliniques d'Iloglandol « Roche »*
11	» 12'58''	5'23''	2.850	94.375	17.05	**9.9**	0.51	**0.29**		
12	» 18'30''	5'32''	2.800	87.200	15.7	**9.1**	0.50	**0.29**		Forte dilatation des vaisseaux des oreilles.
13	» 24'05''	5'35''	1.200	76.300	13.9	**8.1**	0.37	**0.21**		
14	» 29'35''	5'30''	1.900	70.850	12.8	**7.4**	0.34	**0.19**	**38°1**	
15	» 35'18''	5'53''	2.250	68.125	11.5	**6.7**	0.38	**0.22**		
16	» 40'50''	5'32''	2.150	79.025l	14.2	**8.2**	0.38	**0.22**		Lapin très calme.
17	» 46'21''	5'31''	2.000	76.300	13.8	**8.0**	0.36	**0.21**		
18	» 51'50''	5'29''	2.150	76.300	13.9	**8.0**	0.39	**0.22**	**38°2**	
19	» 57'20''	5'30''	2.300	87.200	15.8	**9.2**	0.40	**0.23**		
20	17h. 02'50''	5'30''	2.350	89.925	16.3	**9.5**	0.42	**0.24**		Mouvements.
21	» 08'30''	5'40''	2.150	84.475	14.9	**8.6**	0.38	**0.22**		
22	» 14'00''	5'30''	2.150	89.925	16.3	**9.5**	0.39	**0.22**		
23	» 19'32''	5'32''	2.600	92.650	17.04	**9.7**	0.47	**0.27**		Léger mouvement.
24	» 25'05''	5'33''	2.150	87.200	15.7	**9.1**	0.39	**0.22**		
25	» 30'50''	5'45''	2.050	81.750	14.2	**8.2**	0.35	**0.20**	**37°7**	Forte vasodilation des oreilles.
26	» 36'27''	5'32''	1.950	79.025	14.2	**8.2**	0.35	**0.20**		
27	» 42'03''	5'36''	1.800	76.300	13.6	**7.9**	0.35	**0.18**		Le lapin incline tête. Hypoglycémie.
28	» 47'40''	5'37''	1.650	68.125	11.8	**6.9**	0.29	**0.16**		
29	» 53'10''	5'20''t	1.550	62.675	11.7	**6.8**	0.29	**0.16**	**37°2**	
30	» 58'45t'	5'35''	1.700	57.200	10.2	**5.9**	0.30	**0.17**		Salivation abondante.
31	18h. 04'20''	5'35''	1.500	46.325	8.29	**4.7**	0.27	**0.15**		
32	» 09'50''	5'30''	1.350	57.200	10.4	**6.0**	0.24	**0.14**		Incline la tête. Une convulsion.
33	» 15'25''	5'35''	2.750	89.925	16.0	**9.3**	0.49	**0.28**		Convulsion.
34	» 21'00''	5'35''	1.950	84.475	15.1	**8.2**	0.34	**0.19**		
35	» 27'10''	6'10''	3.400	73.575	11.9	**6.9**	0.55	**0.31**		Inj. intravein. 20 cm² de sol. de glucose à 6 %
36	» 32'47''	5'37''	3.050	94.375	16.8	**9.8**	0.54	**0.31**	**36°2**	
37	» 38'20''	5'33''	3.250	84.375	17.0	**9.9**	0.58	**0.33**		Vasodilatation disparaît.
38	» 43'52''	5'32''	2.150	76.300	13.8	**8.0**	0.38	**0.22**		
39	» 49'25''	5'32''	2,450	79.025	14.2	**8.2**	0.44	**0.25**	**35°8**	

ÉLIMINATION DE CO^2. — a) *avant l'insuline* : de 15 h. 21′ à 15 h. 56′, le lapin élimine en moyenne 8,8 cc. par minute et kilo.

b) *après insuline* : de 16 h. 07′ à 16 h. 57′ le lapin élimine en moyenne 7,84 cc. par minute et kilo.

de 16 h. 57′ à 17 h. 42′, période des mouvements et de premiers symptômes d'hypoglycémie, le lapin élimine en moyenne 8,84 cc. de CO^2 par minute et kilo.

c) de 17 h. 42′ à 18 h. 16′ (période d'hypoglycémie prononcée) : le lapin élimine en moyenne 6,82 cc. CO^2 par minute et kilo.

VOLUME RESPIRATOIRE. — a) *avant l'insuline* : pendant toute la période préhypoglycémique, le volume respiratoire oscille entre 0,29 l. et 0,30 l. par minute et kilo ;

b) *après l'insuline* : la moyenne tombe à 0,209 l. par minute et kilo.

TEMPÉRATURE : de 38°4 avant l'injection, elle est tombée à 35°8 à la fin de l'expérience.

EN RÉSUMÉ : le lapin normal ne présente aucune modification notable de l'élimination carbonique pendant la période que précède les symptômes d'agitation de la phase hypoglycémique provoquée par l'insuline. Pendant la période convulsive, l'élimination carbonique dépasse la normale tout en restant dans les limites des fluctuations observées chez le lapin non insuliné mais qui s'agite. Dès que les symptômes de l'hypoglycémie profonde s'installent, le dégagement de CO^2 tombe sous la normale, et dans l'expérience citée plus haut la diminution atteint en moyenne 23% ; cette diminution est due, en partie au moins à l'hypothermie progressive. Les modifications du volume respiratoire sont superposables à celles de l'élimination carbonique. La température tombe pendant l'hypoglycémie, et cela malgré les mouvements de l'animal, nous croyons, d'accord avec d'autres auteurs (16), que l'insuline provoque des troubles de la thermorégulation.

Plusieurs expériences effectuées en faisant varier la dose d'insuline donnèrent des résultats identiques, le glucose sanguin disparaît sans être accompagné d'une augmentation correspondante de l'élimination de CO^2.

B. — Influence de l'insuline sur le métabolisme respiratoire du lapin hyperglycémique.

Afin de contrôler les résultats obtenus chez le lapin normal et de rendre leur démonstration encore plus évidente, ces expériences furent reprises sur des lapins en hyperglycémie artificielle ; dans ces conditions la quantité de glucose disponible étant plus grande, il sera encore plus aisé de se rendre compte si de plus fortes doses d'insuline ont une influence sur le métabolisme carbonique. Désirant expérimenter

sur des animaux en hyperglycémie très notable et prolongée, tout en évitant la pancreatectomie, nous en avons trouvé la possibilité en nous inspirant des techniques décrites par BOUCKAERT et STRICKER (18) et par LIPSCHITZ (19). D'après ce dernier auteur, l'injection intraveineuse d'une solution hypertonique de glucose provoque une hyperglycémie élevée, se maintenant pendant plus de 24 heures. Nos expérience ont permis d'observer que l'injection intraveineuse très lente d'une solution hypertonique de glucose ne paraît nullement incommoder l'animal et produit une hyperglycémie très notable accompagnée d'anurie ou d'oligurie souvent très prolongée. Cette oligurie est avantageuse pour les expériences d'hyperglycémie, car de la sorte le glucose reste enfermé dans l'animal, face à face, peut-on dire, avec l'insuline injectée. Nous résumons d'abord ci-dessous une expérience témoin.

Lapin. — 1800 gr.: de 12 h. 30 à 14 h. 45, infusion lente par la veine marginale de l'oreille de 100 cc. d'une solution de glucose à 15 %; l'animal n'a pas uriné pendant l'infusion.

15 h. 45'	: glycémie	=	0,820 %
16 h. 50'	: »	=	0,430 %
17 h. 45'	: »	=	0,274 %
18 h. 30'	: »	=	0,200 %
Lendemain 9 h.	»	=	0,155 %

Le lapin est resté en anurie complète.

Remarquons que le taux de l'hyperglycémie initiale et la durée de l'hyperglycémie peuvent varier d'un animal à l'autre malgré l'injection de la même quantité de glucose.

Afin d'obtenir un point de départ comparatif, nous avons voulu déterminer d'abord qu'elle était l'influence d'une telle hyperglycémie sur le métabolisme respiratoire. Des expériences de ce genre ont déjà été effectués, entre-autres, par AMBARD, SCHMID et ANOVLJEVITCH qui signalent une augmentation de 20% de l'élimination de CO^2 pendant la première demi-heure qui suit l'administration de glucose et un retour de l'élimination carbonique à la normale malgré la persistance de l'hyperglycémie.

Voici une de nos expériences.

Lapin. — 1900 gr., a reçu en injection intra-veineuse, depuis 12 h.30′ jusque 14 h. 45′, 200 cm³ de solution de glucose à 10 % (soit 20 gr.).

Le lapin urine peu pendant l'injection.

N° D	T	T′	VR	VCO^2	VCO^2 1′	**VCO^2 1′ K**	VR 1′	**VR 1′ K**	OBSERVATIONS.
1	15h. 35′40″	4′51″	4.400	109.00	22.5	**11.8**	0.907	**0.47**	*Glycémie* : 0.602 %.
2	» 41′13″	5′32″	4.900	122.625	22.1	**11.5**	0.910	**0.47**	
3	» 47′00″	5′47″	5.100	122.150	21.1	**11.1**	0.882	**0 46**	
4	» 52′40″	5′40″	4.650	122.150	21.5	**11.3**	0.820	**0.43**	
5	» 58′15″	5′35″	4.150	106.285	19.0	**10.0**	0.743	**0.33**	
6	16h.03′55″	5′40″	4.100	110.825	19.5	**10,2**	0.723	**0.32**	
7	» 09′36″	5′41″	3.700	106.285	18.5	**9.7**	0.647	**0.34**	
8	» 15′20″	5′44″	3.600	95.375	16.0	**8.7**	0.628	**0,33**	
9	» 21′07″	5′47″	3.450	110.825	19.1	**10.0**	0.596	**0.31**	
10	» 27′05″	5′58″	3.850	899.250	15.6	**7.9**	0.645	**0.29**	
11	» 32′50″	5′45″	3.400	113.550	19.7	**10.3**	0.595	**0.44**	
12	» 38′34″	5′44″	3.250	92.650	16.7	**8.4**	0.566	**0.30**	
13	» 44′21″	5′47″	4.900	84.475	14.6	**7.6**	0.847	**0.29**	*Prise de sang, glycémie* : 0.322 %.
14	» 50′07″	5′46″	3.350	110.825	19.2	**10.1**	0.580	**0.31**	
15	» 55′50″	5′43″	3.200	92.650	16.2	**8.5**	0.595	**0.43**	
16	17h. 01′32″	5′42″	3.450	92.650	16.2	**8.5**	0.605	**0.34**	
17	» 07′15″	5′47″	4.750	953.750	16.4	**8.6**	0.821	**0.27**	
18	» 13′00″	5′45″	3.750	953.750	16.5	**8.6**	0.652	**0.25**	
19	» 18′45″	5′45″	3.000	113.550	19.8	**10.4**	0.521	**0.26**	Mouvements.
20	» 25′10″	6′25″	3.070				0.478	**0.28**	
21	» 31′00″	5′50′	2.900	953.750	16.6	**8.7**	0.497	**0.27**	
22	» 36′46″	5′46″	3.100	109.00	18.9	**9.9**	0.537	**0.36**	
23	» 42′35″	5′49″	3.100	899.250	15.4	**8.1**	0.532	**0.27**	
24	» 45′30″	5′40″	3.750	899.250	15.8	**8.3**	0.661	**0.36**	
25	» 57′00″	5′50″	3.000	92.650	15.08	**8.3**	0.514	**0.27**	
26	18h. 02′47″	5′47″	2.900	89.925	15.5	**8.1**	0.501	**0.26**	
27	» 08′30″	5′43″	3.900	81.750	14.5	**7.6**	0.681	**0.35**	
28	» 14′22″	5′52″	3.200	92.650	15.7	**8.2**	0.545	**0.28**	
29	» 20′10″	5′48″	3.750	95.900	16.5	**8.6**	0,643	**0.33**	
30	» 26′10″	6′00″	3.500	95.900	15.9	**8.5**	0.583	**0.30**	

Le lapin n'a plus uriné depuis le début de l'expérience.
On exprime de la vessie : 4 cc³ d'urine. (Fehling fortement positif).
Prise de sang après l'expérience (18 h. 30′) : *glycémie* = 0.188 %.
Na pas encore uriné le lendemain.

ÉLIMINATION DE CO^2 : de 15 h. 36′ à 16 h. 04′ ; le lapin élimine en moyenne 11,0 cc. de CO^2 par minute et kilo, soit une augmentation d'environ 10 % sur le normale.

de 16 h. 10′ à 18 h. 26′ : l'élimination moyenne est de 9,2 cc. CO^2 par minute et kilo, elle est très légèrement sous la normale.

GLYCÉMIE : de 0,602 % au début de l'expérience (15 h. 36′) elle est tombée à 0,382 % au moment où l'élimination carbonique est retournée à la normale.

La glycémie est encore de 0,188 % à 18 h. 30′.

Les résultats de cette expérience sont donc superposables à ceux obtenus par AMBARD. L'hyperglycémie artificielle peut provoquer une hyperproduction passagère de l'anhydride carbonique, mais remarquons que cette augmentation légère de l'élimination de CO^2 n'est pas en rapport avec la diminution de la glycémie et que le métabolisme respiratoire carbonique retourne déjà à la normale alors que l'hyperglycémie est encore notable. D'après AMBARD (8) ce fait serait à rattacher à un épuisement de la réserve et de la production d'insuline. (*).

Nous avons examiné ensuite qu'elle serait l'influence de l'insuline sur des lapins ainsi injectés de glucose et de trouvant donc en forte hyperglycémie. Donnons en détails deux expériences typiques.

A. *Lapin.* — 1980 gr. A reçu de 12 h. 45 à 14 h. 45 en injection intra-veineuse de 100 cm^2 de glucose à 10 % (soit 10 gr.).

Nº D.	T	T′	VR	VCO^2	$VCO^2{}_{1'}$	**VCO^2 1′K**	VR1′	**VR′ 1 K**	OBSERVATIONS
	15h. 15′								*Glycémie* : 0.50 %
1	15h. 34′37″	4′42″	2.800	89.925	19.1	**9.6**	0.595	**0.300**	
2	» 42′27″	4′47″	3.050	128.550	27.8	**14,0**	0.660	**0.330**	Mouvements.
3	» 47′35″	5′08″	3.150	89.925	17.5	**8.3**	0.630	**0.310**	
4	» 52′53″	5′18″	3.050	81.750	15.4	**7.7**	0.575	**0.290**	
5	» 57′25″	4′32″	3.450	111.285	25.4	**12.0**	0.756	**0.380**	*Injection sous-cutanée de 60*
6	16h. 02′22″	4′58″	2.950	128.550	25.8	**13.0**	0.583	**0.250**	*unités cliniques d'insuline.*
7	» 07′13″	4′51″	2.750	98.100	20.2	**10.0**	0.566	**0.280**	
8	» 12′30″	4′20″	2.300	111.725	25.7	**12.0**	0.530	**0.260**	
9	» 17′18″	4′48″	2.700	104.375	21.7	**10.0**	0.562	**0.280**	
10	» 22′25″	5′07″	2.850	96.350	18.8	**9.4**	0.557	**0.280**	
11	» 27′27″	5′02″	2.850	89.925	17.8	**8.4**	0.562	**0.280**	
12	» 32′23″	4′57″	3.150	128.550	25.9	**13.0**	0.636	**0.320**	
13	» 37′20″	4′57″	3.000	96.350	19.4	**9.7**	0.606	**0.300**	
14	16h. 42′17″	4′57″	3.300	110.825	22.3	**11.0**	0.666	**0.330**	Mouvements.

(*) Nous venons de prendre connaissance d'une communication préliminaire de STRICKER et BOUCKAERT qui ont observé, chez le lapin rendu hyperglycémique par injection *sous cutanée* de glucose, une diminution de l'élimination calorique (30).

N° D	T	T'	VR	VCO^2	$VCO^2_{1'}$	VCO^2 1'K	VR1'	VR' 1 K	OBSERVATIONS
15	» 47'15"	4'58"	3.150	110.825	22.3	**11.0**	0.636	**0.320**	
16	» 52'08"	4'53"	3.100	111.285	22.7	**11.0**	0.634	**0.320**	
17	» 57'00"	4'53"	3.300	111.285	22.7	**11.0**	0.675	**0.330**	Légers mouvements.
18	17h.0_'06"	5'06"	4.600	128.550	25.2	**12.0**	0.901	**0.450**	
19	» 07'06"	5'00"	3.200	101.650	20.3	**10.0**	0.640	**0.320**	
20	» 12'04"	4'58"	4.350	89.925	18.1	**9.1**	0.875	**0.440**	
21	» 17'03"	4'59"	3.250	101.650	20.3	**10.0**	0.652	**0.330**	
22	» 22'00"	4'57"	3.350	96.350	19.4	**9.2**	0.673	**0.340**	
23	» 27'03"	5'03"	3.350	101.650	20.1	**10.0**	0.663	**0.335**	
24	» 32'04"	5'01"	3.250	101.650	20.2	**10.0**	0.647	**0.320**	
25	» 37'03"	4'59"	3.200	128.550	25.4	**12.0**	0.642	**0.320**	
26	» 42'05"	5'02"	3.100	96.350	16.1	**8.0**	0.615	**0.310**	
27	» 47'06"	5'01"	3.050	98.100	19.5	**9.3**	0.607	**0.306**	
28	» 52'10"	5'04"	3.100	96.350	19.0	**9.0**	0.611	**0.308**	
29	» 57'07"	4'57"	3.050	101.650	20.5	**10.0**	0.615	**0.311**	Légers mouvements.
30	18h. 02'03"	5'02"	4.000	101.650	20.1	**10.0**	0.794	**0.401**	
31	» 07'10"	5'01"	3.200	128.550	25.6	**12.0**	0.637	**0.321**	*Glycémie* : 0.087 %.

Après l'expérience le lapin ne montre rien d'anormal. Le lapin n'a pas uriné depuis l'infusion de glucose. La vessie est vide. A 19 h. 15' le lapin est en pleine hypoglycémie. Il présente des convulsions intenses (T° 37°8).

ÉLIMINATION DE CO^2. — a) *avant insuline* : de 15 h. 38' à 15 h.57' l'animal hyperglycémique élimine en moyenne 10,5 cc. CO^2 par minute et kilo.

b) *après insuline* : de 15 h. 57' à 18 h. 07', c'est-à-dire pendant les 2 h. 10' qui suivent l'injection de 60 unités cliniques d'insuline, l'élimination moyenne de CO^2 fut de 10,4 cc. par minute et kilo, donc a peu de chose près la même qu'avant l'injection, et cela malgré une chute de la glycémie de 0,5 % à 0,087 %.

VOLUME RESPIRATOIRE : de 15 h. 28' à 15 h. 57', il est en moyenne de 0,316 l. par minute et kilo. De 15 h. 57' à 18 h. 07' pendant la période qui suit l'injection d'insuline, la moyenne du volume respiratoire fut de 0,320 l. par minute et kilo.

Remarquons que le volume respiratoire présente toujours, chez le lapin, de fréquentes oscillations en rapport avec les mouvements de l'animal.

GLYCÉMIE : à 15 h. 15' la glycémie était 0.5 %, à 18 h. 10' elle était tombée à 0,087 %, c'est-à-dire sous la normale. A 19 h. 15' le lapin présente des convulsions hypoglycémiques ; ses réserves glucosées sanguines sont donc épuisées. La disparition de tout ce glucose n'est pas accompagnée d'une augmentation du CO^2.

B. Lapin. — 2100 gr. de 11 h. à 14,30 h. infusion par la veine de l'oreille de 150 cc. solution de glucose à 15 % (soit donc 22,5 gr. de glucose), n'a pas uriné.

N° D	T	T'	VCO^2	VCO^2 l'	VCO^2 l'K	OBSERVATIONS
						Glycémie : 0.208 %
1	3 h. 37′29″	4′21″	116.5	26.7	**12.7**	Mouvements.
2	» 41′50″	4′21″	127.6	29.3	**13.9**	
3	» 46′35″	4′45″	105'4	22.1	**10.5**	
4	» 51′11″	4′36″	105.4	22.9	**10.9**	
5	» 55′38″	4′27″	113.1	25.4	**12.0**	*Injection sous-cutanée de* 60 *unités*
6	4 h. 00′05″	4′27″	105.4	23.9	**11.3**	*cliniques insuline.*
7	» 04′27″	4′22″	110.9	25.4	**12.0**	
8	» 08′52″	4′25″	110.9	25.1	**11.9**	Animal calme.
9	» 13′30″	4′38″	105.4	23	**10.9**	
10	» 17′58″	4′28″	77.6	17.4	**8.28**	
11	» 22′25″	4′27″	97.0	21.8	**10.3**	
12	» 26′39″	4′34″	94.3	20.6	**9.8**	
13	» 31′28″	4′29″	94.3	21.0	**10.0**	
14	» 35′54″	4′26″	99.8	22.5	**10.7**	
15	» 40′20″	4′26″	94.3	21.3	**10.1**	L'animal ne fait aucun mouvement.
16	» 44′47″	4′27″	88.7	20.0	**9.5**	
17	» 49′13″	4′26″	94.3	21.3	**10.1**	
18	» 53′42″	4′29″	99.8	22.2	**10.5**	
19	» 58′10″	4′28″	99.8	22.3	**10.6**	
20	5h. 02′36″	4′26″	99.8	22.5	**10.7**	
21	» 07′01″	4′25″	88.7	21.2	**10.0**	
22	» 11′26″	4′25″	94.3	21.2	**10.1**	Prise de sang-*glycémie* : 0.172 %.
23	» 16′02″	4′36″	91.5	18.8	**8.9**	
24	» 20′30″	4′28″	102.6	23.1	**11.0**	
25	» 24′59″	4′29″	99.8	22.2	**10.5**	
26	» 29′26″	4′27″	105.4	23.6	**11.2**	
27	» 33′52″	4′26″	105.4	23.7	**11.2**	
28	» 38′18″	4′26″	105.4	23.7	**11.2**	
29	» 42′46″	4′28″	105.4	23.6	**11.2**	
30	» 57′12″	4′26″	105.4	23.7	**11.2**	
31	» 51′40″	4′28″	99.8	22.3	**10.6**	
32	» 56 06	4′26″	97.0	21.8	**10.3**	
33	6h. 00′37″	4′31″	97.0	21.4	**10.1**	
34	» 05′05″	4′28″	97.0	21.7	**10.3**	
35	» 09′30″	4′25″	110.9	21.3	**10.1**	
36	» 13′57″	4′27″	99.8	22.4	**10.6**	
37	» 18′19″	4′22″	99.8	22.8	**10.8**	
38	» 22′45″	4′26″	97.0	21.8	**10.3**	
39	» 27′08″	4′23″	102.6	23.4	**11.1**	
40	» 35′52″	4′26″	94.3	21.3	**10.1**	
41	» 40′18″	4′26″	102.6	23.1	**11.0**	Lapin détaché — ne présente rien d'anormal. Prise de sang, *glycémie* : 0.14 %.

Animal détaché. N'a pas uriné de toute l'expérience. Sondage de la vessie, elle est complètement vide.

ÉLIMINATION DE CO^2 : a) avant l'insuline, de 3 h. 37' à 3 h. 55', le lapin hyperglycémique élimine en moyenne 12 cc. de CO^2 par minute et kilo, soit donc environ 14 % de plus que la normale.

b) *après insuline* : de 3 h.55' à 6 h. 40', le lapin hyperglycémique élimine en moyenne 10.5 cc. par minute et kilo sans présenter à aucun moment une augmentation, même passagère de son métabolisme respiratoire carbonique, bien que sa glycémie soit tombée de 0,208 % à 0,140 %.

Ces expériences démontrent donc que les lapins, malgré l'injection intra-veineuse de 10 à 22,5 gr. de glucose, dont très peu fut éliminé par le rein puisque la diurèse fut quasi nulle, et l'injection de 60 unités cliniques d'insuline, ne présentent aucune augmentation de leur élimination de CO^2. Et cependant une quantité notable du glucose injecté a disparu, puisque un des lapins d'hyperglycémique est devenu hypoglycémique par l'action de l'insuline. Si ce glucose avait disparu par combustion, nous devrions enregistrer une augmentation considérable de CO^2. En effet le lapin injecté de 10 gr. de glucose a présenté après administration d'insuline une chute de la glycémie de 0,5 % à 0,087 % ; or, nous avons vu que 10 gr. de glucose correspondent à 7500 cc. CO^2, soit donc dans le cas de l'expérience, 30 cc. CO^2 en plus par minute et kilo, c'est-à-dire, une augmentation de 300 %. Or l'expérience citée ne nous montre rien de semblable et nous pouvons donc en conclure que la disparition de glucose chez le lapin hyperglycémique, injecté d'insuline, ne peut nullement être rattaché à un processus de combustion.

C. — Influence de l'insuline sur le métabolisme respiratoire du lapin narcotisé.

La narcose, provoquée chez le lapin par un anesthésique ou un hypnotique, détermine une diminution du métabolisme cellulaire général qui trouve son expression dans l'abaissement de l'élimination respiratoire de l'anhydride carbonique et de la température (28). Si l'insuline possèdait la propriété de stimuler le métabolisme hydrocarboné, cette action devrait trouver sa répercusion dans le métabolisme respiratoire de l'animal narcotisé, dont la diminution de l'élimination de CO^2 devrait être, en effet, soit empêchée ou entravée. C'est ce que nous avons voulu examiner sur le lapin hyperglycémique et narcotisé par l'uréthane ou le somnifène « Roche ».

1° Uréthane.

Lapin. — Poids 1990 gr.

3 h. 10 injection intra-veineuse de 40 cc : d'une solution de glucose à 20 %.

3 h. 15' : 30 cc. uréthane (solution à 10%) par la voie gastrique.

N° D.	T	T'	VR	VCO²	VCO²1'	VCO²1' K	VR 1'	VR 1' K	T°	OBSERVATIONS.
	3h. 26'06"									
1	» 31'40"	5'34"	3.600	116.5	20.0	**10.4**	0.64	**0.32**		
2	» 34'26"	2'46"	2.200	75.2	27.1	**13.5**	0.79	**0.39**		
3	» 37'19"	2'53"	2.100	75.2	26.0	**13.0**	0.72	**0.36**		
4	» 40'09"	2'50"	1.050	75.2	26.5	**13.2**	0.65	**0.32**		Animal couché, mis hors
5	» 42'59"	2'50"	2.250	72.2	25.5	**12.7**	0.79	**0.39**	**39°1**	cage.
6	» 45'49"	2'50"	2.250	78.2	27.6	**13.8**	0.79	**0.39**		
7	» 48'46"	2'57"	2.150	69.7	23.6	**11.8**	0.72	**0.36**		R. = 56.
8	» 51'35"	2'49"	2.000	69.7	24.7	**12.8**	0.71	**0.36**		Animal tremble.
9	» 54'30"	2'55"	2.000	72.2	25.4	**12.7**	0.68	**0.34**		
10	» 57'20"	2'50"	1.600	63.7	22.4	**11.2**	0.56	**0.28**		
11	4h. 00'12"	2'52"	1.650	63.7	22.2	**11.1**	0.57	**0.28**	**39°**	
12	» 03'03"	2'51"	1.300	58.2	20.4	**10.2**	0.45	**0.22**		Animal dort, réagit à l
13	» 05'53"	2'50"	1.650	55.7	19.6	**9.8**	0.58	**0.29**		douleur (pincem[t] oreille Mouvements.
14	» 08'41"	2'48"	1.750	58.2	20.7	**10.3**	0.62	**0.31**	**38°9**	R = 46.
15	» 11'31"	2'50"	1.650	52.7	18.6	**9.3**	0.58	**0.29**		
16	» 14'20"	2'49"	1.800	58.2	20.6	**10.3**	0.63	**0.31**	**38°8**	*Inj. intr. v. de 30 unités d'*
17	» 17'12"	2'52"	1.500	52.7	18.3	**9.1**	0.52	**0.26**		*insuline A. H.*
18	» 20'22"	3'10"	1.700	41.7	13.1	**6.5**	0.53	**0.26**		
19	» 25'45"	5'23"	3.050	116	21.6	**10.8**	0.54	**0.27**	**38°8**	
20	» 31'16"	5'31"	3.350	116	21.1	**10.5**	0.6	**0.30**		
21	» 36'52"	5'36"	3.400	111	19.8	**9.9**	0.60	**0.30**		Animal redresse la tête
22	» 42'26"	5'34"	3.200							
23	» 48'02"	5'36"	3.350	113	20.1	**10.0**	0.59	**0.29**	**38°8**	
24	» 53'38"	5'36"	3.250	113	20.1	**10.0**	0.59	**0.29**		
25	» 59'10"	5'32"	3.300	114	20.6	**10.3**	0.59	**0.29**		
26	5h. 04'43"	5'33"	3.000	100	18.0	**9.0**	0.54	**0.27**		
27	» 10'12"	5'31"	2.950	105	19.0	**9.5**	0.53	**0.26**	**38°8**	Mouvements.
28	» 15'38"	5'26"	3.250	114	20.9	**10.4**	0.59	**0.29**		
29	» 21'08"	5'30"	3.600	111	20.1	**10.0**	0.59	**0.29**		
30	» 26'38"	5'30"	3.150	116	21.2	**10.6**	0.57	**0.28**	**38°9**	
31	» 32'09"	5'31"	2.950	111	20.1	**10.0**	0.53	**0.26**		
32	» 37'38"	5'29"	3.000	103	18.5	**9.2**	0.54	**0.27**		
33	» 43'19"	5'41"	3.100	100	17.6	**8.8**	0.54	**0.27**	**38°6**	
34	» 48'50"	5'31"	2.700	94.5	17.1	**8.5**	0.48	**0.24**		
35	» 54'16"	5'26"	2.600	80.5	14.8	**7.4**	0.47	**0.23**	**38°5** **38°7**	Animal urine.
36	» 59'42"	5'26"	2.550	80.5	14.8	**7.4**	0.46	**0.23**	**38°3**	
37	6 h. 05'09"	5'27"	2.650	80.5	14.7	**7.4**	0.48	**0.24**	**38°2**	
38	» 11'40"	5'31"	2.809	80.5	14.5	**7.2**	0.50	**0.25**	**38°1**	
39	» 16'12"	5'32"	2.500	72.0	13.0	**6.5**	0.45	**0.22**	**38°**	
40	» 22'35"	5'23"	2.400	83.5	15.4	**7.7**	0.44	**0.22**	**37°9**	
41	» 27'02"	5'27"	2.300	83.5	15.4	**7.7**	0.42	**0.21**	**37°8**	
42	» 32'72"	5'25"	2.450	73.0	13.1	**6.5**	0.45	**0.22**	**37°8**	
43	» 37'53"	5'26"	2.700	66.5	12.2	**6.1**	0.49	**0.24**		

Petite quantité d'urine dans vessie; animal détaché reste couché. A 9 h. pas de convulsions. A 12 h. lendemain animal couché. T° 34°8.

ÉLIMINATION DE CO^2 — a) *avant insuline* : de 3 h. 30′ à 4 h., c'est-à-dire pendant la première demi-heure qui suit l'administration gastrique d'uréthane au lapin hyperglycémique ; l'élimination de CO^2 est en moyenne de 12,3 cc. par minute et kilo, soit environ 18 % au-dessus de la normale. Faisons remarquer que l'uréthane est un hypnotique qui narcotise lentement le lapin et déprime peu mais progressivement le métabolisme respiratoire du lapin, c'est un fait que nous avons déjà signalé dans un autre travail (28).

De 4 h. à 4 h. 14′, l'élimination de CO^2 est en moyenne de 9,99 cc. par minute et kilo, donc à peu de chose près la normale.

b) *Après insuline* : de 4 h. 15′ à 5 h. 32′, l'élimination de CO^2 est en moyenne de 10,0 cc. par minute et kilo, donc identique à celle avant l'insuline.

De 5 h. 32′ à 6 h. 38′, pendant la période ou l'hypothermie s'installe, l'élimination de CO^2 tombe à la moyenne de 7,5 cc. à la minute et kilo. Soit donc une diminution de 22% sur la normale.

VOLUME RESPIRATOIRE : la courbe du volume respiratoire est superposable à celle de CO^2.

TEMPÉRATURE : de 39° au début elle est tombée à 37°8 à la fin de l'expérience.

EN RÉSUMÉ : cette expérience démontre donc que l'injection d'une dose notable d'insuline au lapin hyperglycémique uréthanisé n'augmente point les combustions et n'empêche ni la diminution du métabolisme carbonique ni la chute de la température qui sont provoqués dans le cas présent, en majeure partie du moins, par la narcose.

2°) Somnifène.

Lapin. — Poids 1900. (fig. 2).

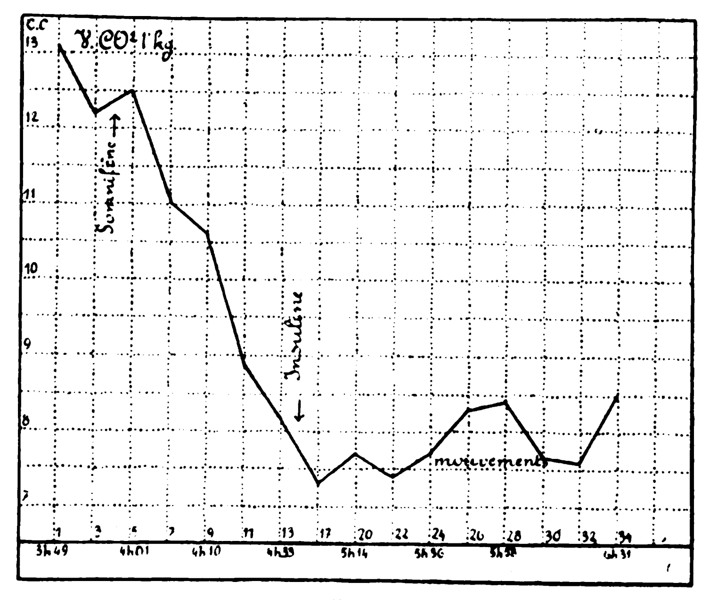


Fig. 2.

3 h.20′ : injection intra-veineuse de 36 cc. d'une solution de glucose à 20 %.

Nº D.	T.	T	VR	VCO^2	VCO^2 1′	VCO^2 1′ K	VR 1′	VR 1′ K	T°	OBSERVATIONS
	3h. 47′12″									
1	» 49′42″	2′30″	2.700	63.5	25.0	**13.1**	0.107	**0.56**		
2	» 52′15″	2′33″	2.400	61.0	23.9	**12.5**	0.94	**0.50**	**38°5**	Animal agité.
3	» 54′52″	2′37″	2.500	61.0	23.3	**12.2**	0.95	**0.50**		*Injection intraveineuse de Som-*
4	» 57′30″	2′38″	2.850	66.5	27.5	**14.4**	0.108	**0.56**		*nifène* (10 *ctgrs*). Retiré d
5	4h. 01′10″	2′40″	3.150	63.5	23.8	**12.5**	0.118	**0.62**		la cage. Animal couché.
6	» 02′54″	2′44″	2.600	61.0	22.3	**11.7**	0.95	**0.50**		Légère agitation.
7	» 05′33″	2′39″	2.150	55.5	20.9	**11.0**	0.118	**0.62**		
8	» 08′14″	2′41″	2.000	55.5	20.6	**10.8**	0.85	**0.45**		
9	» 10′57″	2′43″	1.800	53.0	19.5	**10.3**	0.75	**0.40**		R = 56.
10	» 16′26″	5′29″	3.400	88.5	16.1	**8.4**	0.62	**0.33**		
11	» 21′56″	5′30″	3.250	88.5	16.0	**8.4**	0.59	**0.31**		
12	» 27′31″	5′35″	3.400	88.5	15.8	**8.3**	0.60	**0.32**		Animal urine.
13	» 33′10″	5′39′	3.300	88.5	15.7	**8.2**	0.58	**0.30**		
14	» 38′50″	5′40″	3.300	77.5	13.6	**7.1**	0.58	**0.30**		
15	» 47′58′	9′08″	4.700							
16	» 52′24″	4′26″	3.000							
17	» 57′55″	5′31	3.150	77.5	14.0	**7.3**	0.58	**0.30**		*Inj. intr. vein. de* 36 *unités*
18	5 h. 03′24″	5′29″	3.100	77.5	14.1	**7.4**	0.56	**0.30**		*Insuline A. H.* Animal fait
19	» 08′56″	5′32″	2.900	80.5	14.5	**7.6**	0.52	**0.27**		des mouvements.
20	» 14′24″	5′28″	2.750	80.5	14.7	**7.7**	0.50	**0.26**	**37°3**	
21	» 20′05″	5′41″	2.950	77.5	13.6	**7.1**	0.51	**0.26**		
22	» 25′33″	5′28″	2.850	77.5	14.1	**7.4**	0.52	**0.27**		
23	» 31′03″	5′30″	2.600	77.5	14.0	**7.3**	0.47	**0.24**		
24	» 36′33″	5′30″	2.800	83.0	15.0	**7.8**	0.50	**0.26**	**37°1**	
25	» 42′03″	5′30″	2.800	87.3	15.9	**8.3**	0.50	**0.26**	**37°**	Animal redresse la tête.
26	» 47′33″	5′30″	3.000	87.3	15.9	**8.3**	0.54	**0.28**	**36°9**	
27	» 53′02″	5′29″	2.650	80.5	14.6	**7.6**	0.48	**0.25**	**36°8**	
28	» 58′30″	5′28″	2.650	87.4	16.0	**8.4**	0.48	**0.25**	**36°8**	
29	6h. 04′00″	5′30″	2.850	87.3	15.9	**8.3**	0.51	**0.26**	**36°8**	Animal redresse la tête.
30	» 09′29″	5′29″	2.600	80.7	14.7	**7.7**	0.47	**0.24**	**36°7**	
31	» 15′06″	5′37″	2.850	80.5	14.3	**7.5**	0.50	**0.26**	**36°6**	
32	» 20′39″	5′33″	2.850	83.0	14.8	**7.7**	5.10	**0.26**	**36°6**	
33	6h. 26′06″	5′27″	3.300	91.5	16.7	**8.7**	0.60	**0.32**	**36°5**	Animal veut se redresser mais
34	» 31′33″	5′27″	2.900	91.0	16.3	**8.5**	5.30	**0.28**	**36°5**	retombe.

ÉLIMINATION DE CO^2 (courbe de la fig. 2). — A) *avant la narcose* : l'élimination moyenne du lapin hyperglycémique est de 12,6 cc. par minute et kilo ; remarquons que l'animal hyperglycémique était agité.

B) *pendant la narcose* :

a) *avant insuline* : de 4 h. 05′ à 4 h. 58′, le lapin narcotisé élimine en moyenne 8,87 cc. par minute et kilo, soit donc une dimunition de 18 % sur la normale ;

b) *après insuline* : de 4 h. 58′ à 6 h. 34′, le lapin hyperglycémique

narcotisé et injecté d'insuline, présente une élimination carbonique moyenne de 7,8 cc. par minute et kilo, soit une diminution de 22 % sur la normale. Faisons remarquer que cette diminution de CO^2 est du même ordre que celle que nous avons enregistrée dans d'autres expériences portant sur le lapin, non injecté d'insuline mais en narcose par le sommifène.

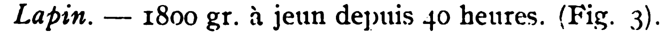
VOLUME RESPIRATOIRE : il présente une diminution continue parallèle à celle de CO^2

TEMPÉRATURE : de 38°5, elle est tombée à 37°3, suite à l'état narcotique. L'injection d'insuline n'a pas entravé la chute thermique qui atteint 36°5 à la fin de l'expérience.

L'insuline n'empêche et n'entrave donc point les phénomènes d'hypocombustion qui accompagnent la narcose par le sommifène.

D. — Influence de l'insuline sur le métabolisme respiratoire du lapin à jeun.

Dans les expériences sur le lapin normal, nous avons eu l'occasion d'observer que l'hypoglycémie s'accompagnait d'une diminution de l'élimination de CO^2 et d'une chute de la température. Désirant examiner ces faits d'une façon plus détaillée, une série d'expériences fut instituée sur des lapins à jeun injectés d'insuline. L'élimination de CO^2 fut déterminée pendant la phase préhypoglycémique et pendant l'hypoglycémie prolongée et profonde.



Lapin. — 1800 gr. à jeun depuis 40 heures. (Fig. 3).

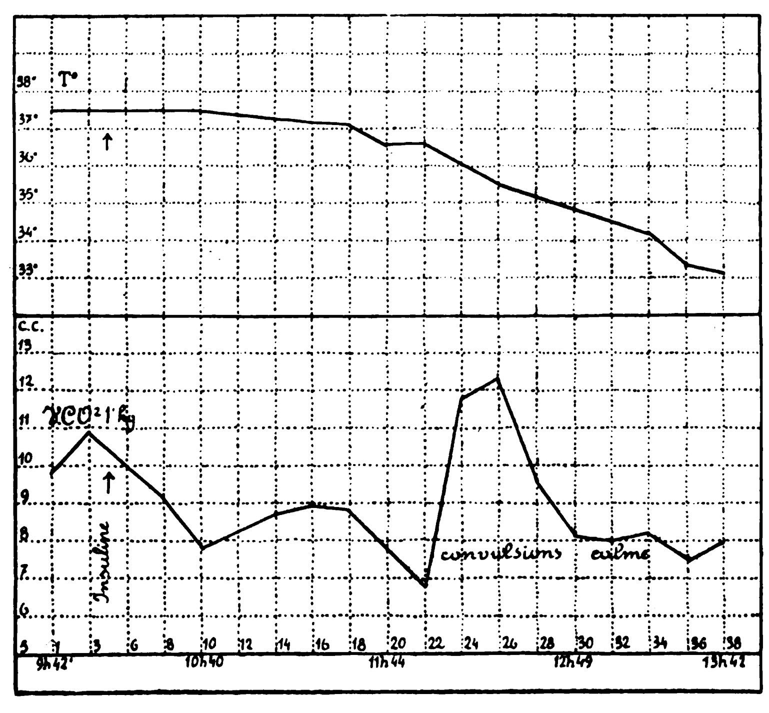


Fig. 3.

N° D.	T	T'	VR	VCO^2	VCO^2 1'	VCO^2 1'K	VR 1'	VR 1'K	T°	OBSERVATIONS
	9h. 36'20"								38°	
1	» 42'45"	6'25'	3.150	114.45	17.8	**9.88**	0.40	**0.27**	»	
2	» 49'07"	6'22'	2.750	109.0	17.1	**9.5**	0.43	**0.23**	»	
3	» 55'30"	6'23"	3.350	125.35	19.6	**10.8**	0.52	**0.28**	»	
4	10h. 02'05"	6'35"	3.000	109.0	16.5	**9.9**	0.45	**0.25**	»	*Injection intraveineuse de 8 unités cliniques Di-*
5	» 08'25"	6'20"	2.050	147.150	23.1	**12.8**	0.32	**0.17**	»	*handol « Roche ».*
6	» 14'50"	6'25"	2.950	114.45	17.8	**9.88**	0.46	**0.25**	»	R = 32.
7	» 21'04"	6'14"	2.850	190.0	17.4	**9.66**	0.45	**0.25**	**37°7**	
8	» 27'39"	6'35"	2.610	109.c	16.5	**9.1**	0.39	**0.21**	**37°6**	
9	» 33'45"	6'06"	2.490	103.55	17.0	**9.44**	0.40	**0.21**	»	
10	» 40'23"	6'38"	2.150	92.650	14.1	**7.83**	0.32	**0.17**	»	
11	» 46'44"	6'21"	2.500	103.55	16.3	**9.05**	0.39	**0.21**	»	
12	» 53'03"	6'18"	2.300	92.650	14.8	**8.22**	0.36	**0.20**	»	R = 44. Mouvement de
13	» 59'23"	6'20"	2.650	92.650	14.7	**8.16**	0.41	**0.22**	**37°5**	l'animal.
14	11h. 05'56"	6'33"	2.950	103.55	15.8	**8.57**	0.45	**0.25**	**37°4**	R = 28. Mouvement de
15	» 12'20"	6'24"	2.300	87. 00	13.6	**7.55**	0.35	**0.19**	»	l'animal.
16	» 18'37"	6 17'	2.470	103.55	16.	**8.88**	0.39	**0.21**	**37°3**	
17	» 25'00"	6'23"	2.130	92.650	14.6	**8.11**	0.33	**0.17**	»	Légers mouvements.
18	» 31'14"	6'14"	2.220	98.100	15.7	**8.72**	0.35	**0.19**	**37°2**	R = 32.
19	» 37'41"	6'27"	2.540	98.100	15.4	**8.55**	0.39	**0.21**	**37°1**	
20	» 44'00'	6'19"	2.830	87.200	13.8	**7.66**	0.44	**0.24**		
21	» 50'23"	6'23"	1.780	87.200	16.7	**9.27**	0.27	**0.15**	**36°9**	
22	» 56'56"	6'33"	1.920	81.75	12.4	**6.88**	0.29	**0.16**	**36°7**	
23	12h. 03'30"	6'34"	2.490	109.0	16.5	**9.1**	0.37	**0.19**	**36°5**	Convulsions hypoglycé-
24	» 10'13"	6'43"	2.980	141.70	21.09	**11.7**	0.44	**0.24**	**36°1**	miques.
25	» 16'45"	6'32"	2.830	119.90	17.8	**9.88**	0.43	**0.23**	**35°8**	
26	» 23'19"	6'34"	2.630	147.15	22.3	**12.38**	0.40	**0.21**	**35°5**	Forte dilatat. pupille.
27	» 29'54"	6'35"	2.650	136.25	20.7	**11.50**	0.40	**0.21**	**35°3**	Convulsions.
28	» 36'25"	6'31"	3.500	114.45	17.3	**9.61**	0.53	**0.29**	**35°2**	R. = 48.
29	» 43'03"	6'38"	2.950	109.0	16.4	**9.11**	0.44	**0.24**	»	Calme.
30	» 49'43"	6'40"	2.250	98.100	14.7	**8.16**	0.33	**0.17**		
31	» 56'08"	6'40"	2.550	98.100	14.7	**8.16**	0.38	**0.21**		
32	13h. 02'56"	6 48"	1.800	89.100	14.4	**8.0**	0.26	**0.14**		
33	» 08'35"	5'39"	2.150	60.850	10.7	**9.54**	0.38	**0.21**	**34°2**	
34	» 16'00"	7'25"	3.450	109.0	14.7	**8.16**	0.46	**0.25**		Convulsions.
35	» 22'35"	6'35"	2.870	22.650	14.2	**7.88**	0.43	**0.23**		R. = 40.
36	» 29'28"	6'53"	2.660	98.100	13.5	**7.50**	0.38	**0.21**	**33°3**	
37	» 36'10"	6'42"	2.270	98.100	13.8	**7.66**	0.33	**0.17**	**33°2**	
38	» 42'42"	6'32"	2.750	92.650	14.3	**7.94**	0.42	**0.23**		Lapin meurt brusquement

ÉLIMINATION DE CO^2 (courbe $VCO^2$1'kg. de la fig. 3). — 1° *avant l'insuline*: de 9 h. 36' à 10 h.02 ; le lapin élimine normalement en moyenne 9,82 cc. par minute et kilo.

2°) *après l'insuline* : de 10 h. 02' à 11 h. 25', c'est-à-dire pendant les 93 premières minutes suivant l'injection d'insuline, l'animal élimine

en moyenne 8,75 cc. par minute et kilo, soit 7,5 % sous la normale;

de 11 h. 25' à 12 h. 47', pendant l'hypoglycémie convulsive, la moyenne de CO^2 fut de 9,15 cc. Le tableau détaillé indique que chaque convulsion s'accompagne d'une augmentation passagère de l'élimination de CO^2, mais cette augmentation ne dépasse nullement la normale.

de 12 h. 49' à 13 h. 42', pendant la phase hypoglycémique plutôt dépressive, l'élimination moyenne est de 7,3 cc. CO^2 par minute et kilo, soit donc une diminution de 23 % par rapport à la normale.

Volume respiratoire. Celui-ci présente les mêmes modifications que l'élimination de CO^2, de 0.23 l. à la minute et au kilo avant l'injection d'insuline, il tombe à 0.19 l. à la minute et kilo pendant l'hypoglycémie. Pendant la phase convulsive le volume respiratoire est en moyenne de 0,22 l. par minute kilo ; la respiration ne devient donc nullement plus intense qu'à la.normale malgré les mouvements convulsifs qui s'accompagnent d'ailleurs fréquemment de crises asphyxiques.

Température : de 37° avant l'injection elle est tombée à 33°2 au moment de la mort par hypoglycémie (courbe T° de la fig. 3).

En résumé : cette expérience démontre que sous l'action de l'insuline l'élimination de CO^2 subit une diminution progressive atteignant dans le cas présent une diminution de 23 %. La chute de la température est parallèle mais néamoins consécutive à la diminution du métabolisme respiratoire.

Dans d'autres expériences, les chutes de l'élimination de CO^2 et de la température furent encore plus intenses.

Voici le résumé d'une expérience après une injection d'une dose d'insuline suffisante pour maintenir une hypoglycémie prolongée, mais insuffisante pour provoquer une hypoglycémie mortelle.

Lapin. — Poids 2 kg., à jeun, injection sous-cutanée de 6 unités cliniques d'insuline (9 h. 30').

à 18 h. : CO^2 = en moyenne 7,5 cc. par minute et kilo (malgré les mouvements parfois intenses de l'animal) glycémie : 0,042 % — T° 29°.

L'hypoglycémie peut donc entrainer chez le lapin une hypothermie très prononcée ; ce fait s'explique d'ailleurs par le défaut de combustion ainsi qu'en témoigne l'élimination moyenne de CO^2 qui se maintient à environ 20 % sous la normale. Remarquons que dans d'autres expériences nous avons pu observer, à certaines périodes, une diminution du métabolisme respiratoire carbonique atteignant 50 %.

Ces résultats sont à mettre en parallèle avec ceux obtenus par NOYONS, BOUCKAERT et SIERENS (14) qui ont démontré que l'hypoglycémie insulinique s'accompagnait d'une diminution de la déperdition calorique et de la température.

II. — INFLUENCE DE L'INSULINE SUR LA RESPIRATION DES TISSUS ISOLÉS.

Nous avons constaté, par les expériences qui précèdent, que l'insuline ne provoque point chez l'animal in vivo de stimulation du métabolisme respiratoire carbonique pouvant être l'expression d'une disparition du glucose par hypercombustion.

Différents auteurs ont voulu déterminer le mécanisme d'action de l'insuline en examinant son influence sur la respiration et la production calorique des tissus isolés. Ainsi AHLGREN (20), en se servant de la technique au bleu de méthylène de THURNBERG (21), conclut à une augmentation de la respiration cellulaire par addition d'insuline. BÜCHNER et GRAFE (22) signalent d'autre part que l'insuline produit une augmentation de la production de CO^2 des tissus isolés pouvant atteindre 500%. AZUMA RYOTARO et W. HARTREE (23) ne constatèrent cependant aucune augmentation de la production calorique du muscle de grenouille sous l'action de l'insuline. Comme il nous paraît difficile de concilier les résultats respiratoires *in vitro* avec ceux obtenus chez l'animal *in vivo*, nous avons voulu reprendre cette question au moyen de deux techniques différentes. D'abord par la méthode colorimétrique de LIPSCHITZ (24), basée sur le pouvoir de réduction, par les déshydrogénases tissulaires, du m. dinitrobenzol insoluble et incolore en nitrophénylhydroxylamine soluble et de coloration jaune. Les travaux de LIPSCHITZ (24), HESS (25) et NEUSCHLOSS (26), ont démontré, en effet, le parallélisme entre l'intensité de cette réduction et l'intensité respiratoire des tissus.

Des séries de déterminations furent faites avec cette technique dans le même laboratoire par DE CLOEDT et VAN CANNEYT (27) ; ils s'adressèrent aux différents tissus de la grenouille, du cobaye et du lapin, sans pouvoir observer de stimulation des processus respiratoires par addition d'insuline.

Ces résultats négatifs nous incitèrent à développer ces expériences en déterminant d'une façon directe la quantité de CO^2 éliminée par les tissus *in vitro*. La technique employée fut la suivante : dans deux ballons placés dans un thermostat à 37°, on introduit de 100-150 gr. de tissus broyé, délayé dans une solution de RINGER glucosée et additionnée, dans une série d'expériences, de globules rouges obtenus par centrifugation du sang défibriné de l'animal dont proviennent les tissus. A travers ces ballons, fréquemment agités, on fait passer un courant d'oxygène qui à sa sortie traverse, en fines bulles, un grand tube de

PETTENKOFFER et un flacon laveur renfermant une solution titrée d'hydroxyde de baryum. Une préparation sert de témoin, l'autre est additionnée d'insuline. Les expériences portèrent sur le muscle de lapin.

Voici trois expériences :

Expérience A.

Ballon I (Témoin) : 125 gr. de muscle dans 150 cc. de Ringer (PH = 7.4), à 2,5 °/oo de glucose.

Ballon II (Insuline) : 125 gr. de muscle dans 125 cc. de Ringer (PH = à 7.4), 2,5 °/oo de glucose, plus 30 unités insuline Byla,

Durée de l'expérience : 2 h. 30 minutes.

Résultats :

Ballon I : 106 4 cc. de CO^2 éliminé par kilo et heure.
Ballon II : 107,2 cc. de CO^2 éliminé par kilo et heure.

Expérience B.

Ballon I (Témoin) : 125 gr. de muscle dans 150 cc. de RINGER (PH = 7.4), à 2,5 °/oo de glucose.

Ballon II (Insuline) : 125 gr. de muscle dans 125 cc. de RINGER (PH = 7.4), à 2,5 °/oo de glucose, plus 30 unités insuline Byla.

Durée de l'expérience : 2 h. 30 minutes.

Résultats :

Ballon I : 108 cc. de CO^2 par kilo et heure.
Ballon II : 114.2 cc. de CO^2 par kilo et heure.

Expérience C.

Ballon I : 125 gr. de muscle dans 150 cc. de RINGER, additionné, de globules rouges du sang défibriné et centrifugé de l'animal.

Ballon II : id. plus 15 unités insuline Byla.

Durée de l'expérience : 1 h. 30 minutes.

Résultats :

Ballon I : 261 cc. CO^2 par kilo et heure.
Ballon II : 212,3 cc. CO^2 par kilo et heure.

Ces expériences montrent qu'avec cette méthode on n'observe point de stimulation respiratoire des tissus isolés sous l'action de l'insuline. Ces résultats cadrent avec ceux obtenus chez l'animal *in vivo* et les confirment.

III. — INFLUENCE SUR LE MÉTABOLISME RESPIRATOIRE DE L'INJECTION DE GLUCOSE OU D'ADRÉNALINE PENDANT L'HYPOGLYCÉMIE.

A. **Glucose**. On sait que l'injection de glucose au cours de l'hypoglycémie, en rétablissant la glycémie normale, peut lever rapidement les phénomènes convulsifs ; nous avons voulu examiner l'influence de l'injection du glucose sur le métabolisme respiratoire carbonique et sur la température de lapin en hypoglycémie.

Voici une expérience (Fig. 4.).

Lapin. — 1850 gr. A 13 h. Injection sous-cutanée de 12 unités cliniques d'Insuline (Iloglandol).

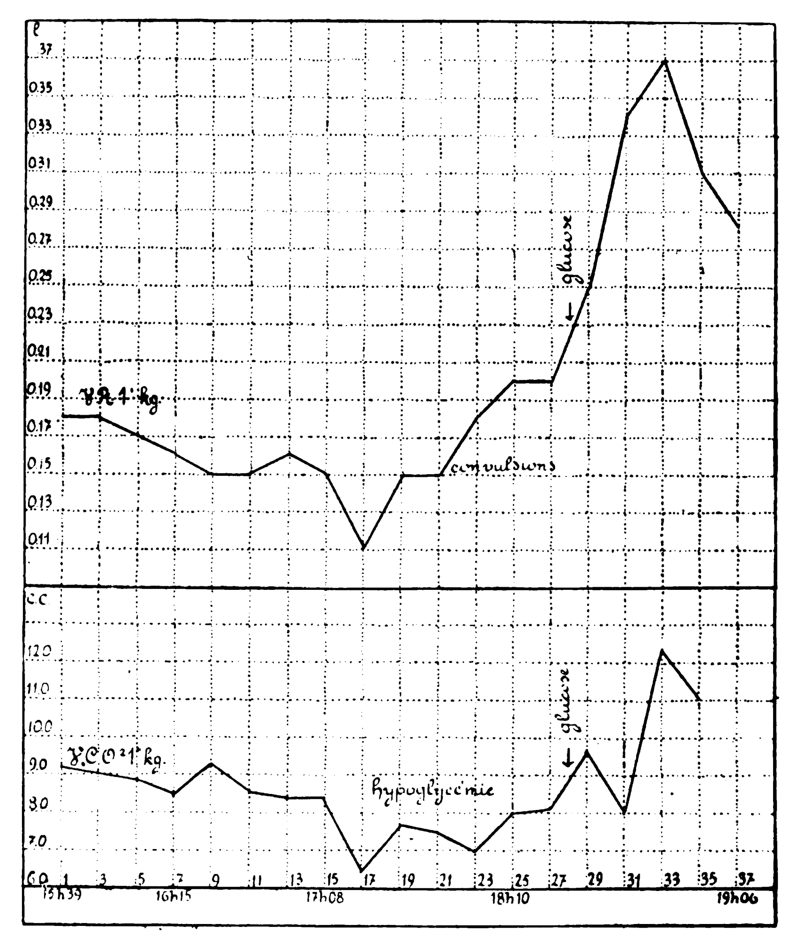


Fig. 4.

N° D.	T	T'	VR	VCO^2	VCO^2 1	**VCO^2 1' k**	VR 1'	**VR 1' k**	OBSERVATIONS
1	15h. 39'32"	7'32"	2.700	130.800	17.3	**9.3**	0.35	**0.18**	R. = 40 T° 37.
2	» 44'25"	4'53"	1.550	81.750	17.04	**9.2**	0.31	**0.16**	Symptômes d'hypoglycémie
3	» 50 23"	5'58"	2.100	103.050	17.1	**9.1**	0.35	**0.18**	
4	» 56'30"	6'08"	2.150	103.050	16.6	**8.9**	0.35	**0.18**	R. = 38.
5	16h. 02'45"	6'10"	2.050	103.050	16.5	**8.9**	0.33	**0.17**	
6	» 08'50"	6'05"	1.900	92.150	15.2	**8.2**	0.31	**0.16**	R. = 40.
7	» 14'59"	6'09"	1.850					**0.16**	
8	» 21'11"	6'12"	1.950	98.120	15.8	**8.5**	0.31	**0.16**	
9	» 27'16"	6'05"	1.750	105.400	17.3	**9.3**	0.29	**0.15**	
10	» 34'13"	6'57"	2.150	98.120	14.1	**7.6**	0.30	**0.15**	
11	» 40'25"	6'12"	1.800	92.650	14.9	**8.05**	0.29	**0.15**	Lapin détaché. T° 35°2. Animal présente de symptômes d'hypoglycémie, après qq. mouvements l'animal épuisé se couche sur le côté, et écarte les pattes antérieures.
12	» 49'35"								
13	» 55'47"	6'12"	1.900	97.200	15.6	**8.4**	0.306	**0.16**	
14	17h. 01'55"	6'08"	1.850	97.200	15.8	**8.5**	0.30	**0.15**	
15	» 08'05"	6'10"	1.850	97.200	15.7	**8.4**	0.30	**0.15**	
16	» 14'16"	6'11"	1.800	97.200	15.7	**8.4**	0.21	**0.11**	
17	» 20'25"	6'09"	1.800	70.850	11.5	**6.05**	0.21	**0.11**	
18	» 26'33"	6'08"	1.750	70.850	11.5	**6.05**	0.301	**0.16**	L'animal a de fortes convulsions.
19	» 33'00"	6'27"	1.700	92.650	14.3	**7.7**	0.29	**0.15**	
20	» 39'15"	6'15"	1.700	81.750	13.6	**7.05**	0.29	**0.15**	Sécrétion salinaire abondante L'animal détachée est en pleine hypoglycémie. T° 33°8.
21	» 45'15"	6'00"							
22	» 51'33"	6'18"	1.700	70.850	11.2	**6.05**	0.26	**0.14**	R. = 20. L'animal est relativement calme.
23	» 57'45"	6'10"	1.500	81.750	13.2	**7.13**	0.24	**0.18**	R = 40. Cœur : 140 à la m.
24	18h. 04'00"	6'15"	1.500	81.300	13.0	**7.02**	0.23	**0.17**	Convulsions.
25	» 10'10"	6'10"	2.300	92.650	15.0	**8.1**	0.37	**0.20**	Convulsions.
26	» 16'25"	6'15"	1.500	81.300	13.0	**7.02**	0.23	**0.17**	Convulsions.
27	» 22'35"	6'10"	2.300	92.650	15.0	**8.1**	0.37	**0.20**	R. = 36.
28	» 28'43"	6'08"	1.750	81.750	13.05	**7.05**	0.28	**0.15**	*Inject. intraveineuse de 20 cc d'une sol. glucose à 6 %.*
29	» 35'05"	6'22"	2.850	114.450	17.9	**9.6**	0.47	**0.25**	Pas de mouvements. L'animal redresse la tête.
30	» 41'23"	6'18"	3.200	103.050	16.3	**8.8**	0.50	**0.27**	
31	» 47'33"	6'10"	3.950'	92.650	15.0	**8.1**	0.64	**0.34**	Aucun mouvement.
32	» 53'52"	6'12"	4.300	141.700	22.8	**11.23**	0.69	**0.37**	
33	19h. 00'03"	6'10"	3.650	130.800	21.2	**11.4**	0.59	**0.31**	R. = 48. Aspect normal.
34	» 06'15"	6'12"	3.250	130.800	21.2	**11.4**	0.52	**0.28**	

Détaché-aspect normal.
à 19 h. 10 : T° 34°4.
à 19 h. 45' : T° 34°7.
à 21 h. 00' : T° 35°4.
Le lendemain à 9 h. : T° 38°3.

ÉLIMINATION DE CO^2 (courbe $VCO^2 1'$ kg. de la fig. 4) : a/ *avant glucose :* de 15 h. 37' à 18 h. 22', le lapin en hypoglycémie très prononcée élimine en moyenne 7,9 cc. CO^2 par minute et kilo, soit une diminution de 20 % environ sur la normale ;

b/ *après glucose :* de 18 h. 22' à 19 h. 06', c'est-à-dire pendant la période qui suit l'injection de glucose, l'élimination de CO^2 est en moyenne de 9,8 cc. par minute et kilo, elle est donc normale.

TEMPÉRATURE : Elle est tombée aux environs de 33°8 pendant l'hypoglycémie, l'injection de glucose provoque une remonte lente de la température : 34°4 (19 h. 10'), 34°7 (19 h. 45') 35°4 (21 h.).

VOLUME RESPIRATOIRE (courbe VR1' kg. de la fig. 4) : ses variations se superposent à celle de l'élimination carbonique ; remarquons que l'injection de glucose augmente notablement le volume respiratoire, la ventilation pulmonaire devient en moyenne le double de la normale.

L'injection de glucose peut donc relever les échanges et le volume respiratoire du lapin en hypoglycémie ; la température se relève également, mais d'une façon bien plus tardive et plus lente.

Cette influence favorable de l'injection de glucose sur le métabolisme respiratoire carbonique et la température n'est cependant pas une règle générale.

En voici un exemple :

Lapin. — 2040 gr. à jeun depuis 24 h. — 12 h. 15' injection sous-cutanée de 4 unités d'insuline. — T° 39°5.

	cc. CO^2 min. kilo.	T°
de 16 h. 30' à 17 h. 45' (Hypoglycémie).	7.3	36°9 à 35°7
à 17 h. 53' injection de 20 cc. glucose 6 %, de 17 h. 53' à 18 h. 35'	7.6	35°7 à 35°1
à 18 h. 35' injection intra-veineuse de 20 cc. glucose 6 %,		
de 18 h. 40' à 18 h. 57'	7.4	35°1 à 34°8

On observe donc que malgré l'injection de 2,40 g. de glucose l'élimination de CO^2 et surtout la température ne se relèvent nullement.

Il semble que lorsque l'hypoglycémie a été très profonde et très prolongée, l'animal à perdu en partie son pouvoir réactionnel et a subit des troubles métaboliques qui se maintiennent malgré l'injection de quantité notable de glucose. Ces faits concordent avec les observations de Collip (29) qui émet l'hypothèse de la formation synthéthique, pendant l'hypoglycémie profonde, d'une substance (glycokinine), à propriétés convulsivantes, non neutralisable par le glucose.

B. Adrénaline: L'insuline et l'adrénaline sont, dans certaines mesures, des antagonistes. On sait, plusieurs auteurs l'ont démontré, que l'injection d'adrénaline peut lever l'hypoglycémie insulinique et rétablir de la sorte l'animal. D'autre part on sait que l'injection d'adrénaline à l'animal normal, produit de l'hyperglycémie et une augmentation du métabolisme et de la température.

Nous avons également voulu examiner quelle serait l'influence de l'adrénaline sur le métabolisme respiratoire du lapin hypoglycémique.

Voici une de ces expériences.

Lapin. — 1950 gr. normal — a reçu à 13½ h. 7 unités d'insuline A. H. en injection sous-cutanée. — (Fig. 5).

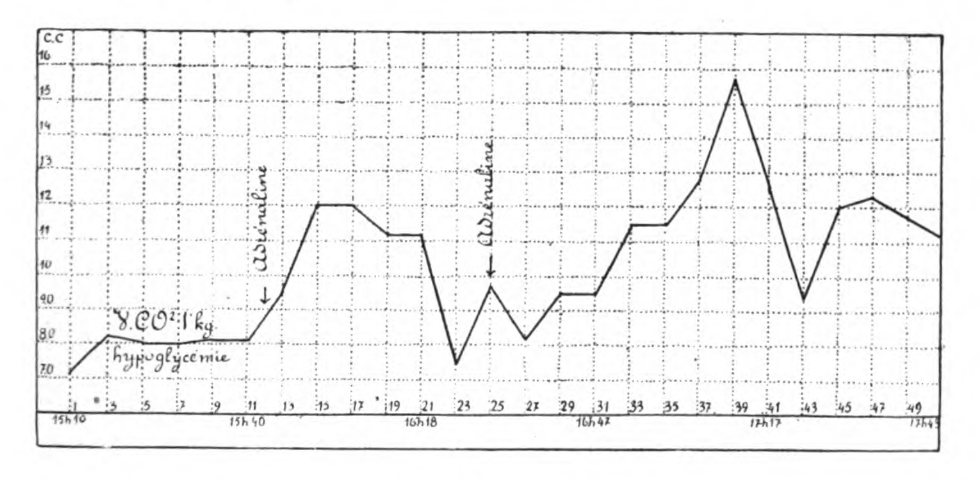


Fig. 5.

N° D.	T	T'	VR	VCO^2	$VCO^2 1'K$	VR1'	VR1'K	OBSERVATIONS.
1	15h. 10'20"	1'40"	0.700	9.81	**7.25**	0.420		Salivation abondante. Lapin semble au
2	» 14'42"	2'42"	1.220	11.99	**6.5**	0.451	**0.23**	début de l'hypoglycémie. Il écarte
3	» 18'12"	3'30"	1.680	22.89	**8.25**	0.480	**0.24**	légèrement les pattes. Il y a vasodi-
4	» 21'00"	2'48"	1.250	19.62	**8.75**	0.446	**0.22**	latation des oreilles.
5	» 23'48"	2'48"	1.250	18.53	**8.25**	0.446	**0.22**	
6	» 26'37"	2'49"	1.210	17.44	**7.75**	0.429	**0.22**	
7	» 29'30"	2'53"	1.390	18.53	**8.0**	0.481	**0.28**	
8	» 32'15"	2'45"	1.200	19.62	**9.0**	0.436	**0.22**	
9	» 35'05"	2'50"	1.250	18.53	**8.25**	0.441	**0.22**	
10	» 37'55"	2'50"	1.180	18.53	**8.25**	0,416	**0.21**	
11	» 40'55"	3'00"	1.300	19.42	**8.25**	0.433	**0.22**	
12	» 43'45"	2'50"	1.220	22.89	**10.25**	0.430	**0.22**	*Glycémie* = 0.023. Fortes convulsions.
13	» 46'40"	2'55"	1.090	21.80	**9.50**	0.657	**0.33**	*Injection sous-cutanée de ½ mgr.*
14	» 49'30"	2'50"	1.010	20.71	**9.25**	0.350	**0.17**	*d'adrénaline.*
15	58'09"	3'00"	1.310	28.25	**12.0**	0.436	**0.22**	
	16h. 0109'							
16	» 04'07"	2'58"	1.150	25.07	**10.75**	0.381	**0.19**	
17	» 07'05"	2'58"	1.700	28.25	**12.0**	0.572	**0.29**	Convulsions.
18	» 10'05"	3'00"	1.500	31.61	**13.25**	0.500	**0.25**	
19	» 12'55"	2'50	1.100	25.07	**11.25**	0.388	**0.19**	
20	» 15'50"	2'55"	1.000	17.44	**7.50**	0.342	**0.17**	
21	» 18'43"	2'53"	1.020	22.89	**11.25**	0.353	**0.18**	
22	» 21'35"	2'52"	1.010	17.44	**7.50**	0.352	**0.18**	Animal calme.
23	» 24'28"	2'53"	0.970	17.44	**7.50**	0.336	**0.17**	
24	» 27'25"	2'57"	0.900	17.44	**7.50**	0.310	**0.15**	
25	» 30'13"	2'48"	1.350	21.80	**9.75**	0.481	**0.24**	*Injection sous-cutanée* 1 *mg d'adré-*
26	» 33'10"	2'57"	0,680	21.80	**9.25**	0.315	**0.16**	*naline.*
27	» 36'00"	2'50"	1.020	18.53	**8.25**	0.360	**0.18**	
28	» 39'12"	3'12"	1.200	17.44	**6.75**	0.374	**0.19**	
29	» 42'03"	2'51"	1.120	21.80	**0.50**	0.393	**0.20**	
30	» 45'00"	2'58"	1.230	21.80	**9.45**	0.412	**0.21**	
31	» 47'50"	2'50"	1.200	21.80	**9.50**	0.423	**0.21**	
32	» 50'45"	2'55"	1.350	22.89	**10.0**	0.480	**0.24**	Animal très calme.
33	» 53'37"	2'52"	1.400	26.16	**11.50**	0.488	**0.24**	
34	» 56'31"	2'54"	1.500	28.25	**9.50**	0.523	**0.26**	
35	» 59'26"	2'55"	1.500	26.16	**11.25**	0.542	**0.27**	
36	17h. 02'02"	2'54"	1.570	28.34	**12.25**	0.541	**0.27**	
37	» 05'12"	2'52"	1.680	29.43	**12.75**	0.585	**0.30**	
38	» 08'20"	3'08"	2.150	29.43	**11.75**	0.686	**0.35**	
39	» 11'00"	2'40"	1.500	32.80	**15.70**	0.561	**0.28**	
40	» 13'57"	2'57"	1.700	29.43	**12.50**	0.596	**0.29**	
41	» 16'40"	2'43"	1.650	31.61	**14.75**	0.607	**0.31**	*Glycémie* 0.09 %.
42	» 19'39"	2'59"	1.550	29.43	**12.50**	0.519	**0.26**	
43	» 22'30"	2'50"	1.600	20.71	**9.25**	0.564	**0.29**	
44	» 25'26"	2'56"	1.650	29.43	**12.75**	0.562	**0.28**	
45	» 28'23"	2'57"	1.610	28.25	**12.00**	0.548	**0.28**	
46	» 31'10"	2'47"	1.690	28.25	**12.75**	0.607	**0.31**	
47	» 34'03"	2'43"	1.600	26.10	**12.25**	0.588	**0.30**	
48	» 37'10"	3'07"	1.550	22.89	**9.25**	0.497	**0.25**	
49	» 40'00"	2'50"	1.750	26.16	**11.75**	0.603	**0.30**	
50	» 42'55"	2'55'	1.700	26.16	**11.25**	0.584	**0.29**	Prise de sang-*Glycémie* 0.09 %.

ÉLIMINATION DE CO^2 : l'examen du tableau et de la courbe VCO^2 1' kg. de la fig. 5 met en évidence que pendant l'hypoglycémie (0,023 %), le lapin élimine en moyenne 8,25 cc. CO^2 à la minute et au kilo,soit environ 13,2 % sous la normale. Les injections successives fractionnées de 1.5 mg. d'adrénaline ont supprimé les convulsions et ont relevé l'élimination de CO^2 jusqu'à la faire dépasser la normale de 33.5 % (17 h. à 17 h. 43').

VOLUME RESPIRATOIRE : il est également sous la normale pendant l'hypoglycémie et les injections successives d'adrénaline font augmenter notablement la ventilation pulmonaire, le volume respiratoire dépasse en effet la normale vers la fin de l'expérience.

Pour résumer : l'adrénaline produit un relèvement du métabolisme respiratoire carbonique du lapin en hypoglycémie et l'élimination de CO^2 peut même dépasser notablement la normale (33,5 %) avant que la glycémie n'ait regagné son taux physiologique. La disparition, sous l'action de l'insuline, du glucose sanguin, n'enlève nullement à l'animal son pouvoir réactionnel métabolique vis-à-vis de l'injection d'adrénaline.

Ces faits plaident donc également contre la disparition du glucose par combustion et appuyent l'hypothèse d'une transformation du glucose en un composé qui sous l'action directe ou indirecte de l'adrénaline peut néanmoins servir aux oxydations organiques. (1).

IV. — INFLUENCE RÉCIPROQUE DE LA TÉTRAHYDRONAPHTYLAMINE ET DE L'INSULINE.

L'adrénaline, la morphine et l'extrait hypophysaire sont capables, à certaines doses et dans certaines conditions, de lever l'état d'hypoglycémie provoqué par l'insuline. D'autres substances, telles la quinine, la caféine, l'atropine, la strychnine et la picrotoxine, possèdent également la propriété d'inhiber plus ou moins le processus hypoglycémique (31).

L'injection de tétrahydronaphtylamine produit chez le chien et le lapin une hyperthermie pouvant être très notable (43°-44°) (32). Les recherches de SCHUTT (33), de MORITA (34) et MICULICICH (35) ont montré que la tétrahydronaphtylamine provoque en outre une augmentation de la glycémie et une mobilisation du glycogène. D'autre part, les travaux de JONNESCU (36), CLOETTA et WASSER (37), CRAMER (38), ont mis en évidence que la tétrahydronaphthylamine est une substance sympathicotonique à rapprocher de l'adrénaline.

---

(1) J. P. BOUCKAERT et STRICKER viennent de démontrer que l'injection d'adrénaline produit une augmentation de la déperdition calorique qui est indépendante de l'hyperglycémie (30).

Ces différentes considérations nous incitèrent à examiner ce composé en regard de l'insuline.

Déterminons d'abord l'intensité de l'hyperglycémie et de l'hyperthermie après injection de la tétrahydronapthylamine (T. H. N). Voici deux expériences :

Lapin. — 2 Kg.

9 h. 30 Glycémie : 0,133 % T° 38°.
Inj. intra-péritonéale de 6.5 ctg. T. H. N.
10 h. 45 Glycémie : 0,190 % T° 39
Inj. de 3.5 ctg. T. H. N.
12 h. 00 Glycémie : 0,226 % T° 41°

Lapin. — 1,96 Kg.

10 h. 30 Glycémie : 0,112 % T° 39°2
Inj. s. cut. de 10 ctg. T. H. N.
11 h. 10 Glycémie : 0,150 % T° 40°6
11 h. 35 Glycémie : 0,180 % T° 41°3
12 h. 45 Glycémie : 0,205 % T° 43°5
Mort.

Examinons ensuite quelle est l'influence de la T. H. N. sur l'hypoglycémie insulinique

Lapin. — 2 Kg.

9 h. 45 Glycémie : 0,143 %.
Inj. intrav. de 10 unités insuline Byla.
11 h. 00 Symptômes d'hypoglycémie.
Glycémie : 0,069 %.
Inj. intra-périt. de 7.5 ctg. T. H. N.
12 h. 35 Glycémie : 0,076 % T° 41°5
15 h. 00 Glycémie : 0,111 % T° 43°3
17 h. 00 T° 39°6.

Chien. — 5,1 Kg.

9 h. 30 Inj. sous-cutanée de 12 unités insuline A. H.
10 h. 50 Glycémie : 0,101 %.
12 h. 20 Glycémie : 0,100 %
T° 39°2.
Inj. s. cutanée de 10 ctgr. T. H. N.
13 h. 00 Glycémie : 0,09 % T° 40°
15 h.00 Glycémie : 0,10 % T° 42°3

Ces expériences sur le lapin et le chien démontrent donc que la tétrahydronaphtylamine peut empêcher ou lever l'hypoglycémie

insulinique. De même l'insuline peut empêcher l'hyperglycémie de la tétrahydronaphtylamine. Ces deux substances sont donc, jusqu'à un certain degré, des antagonistes au même titre que l'insuline et l'adrénaline. Les expériences rapportées plus haut montrent, en outre, que l'insuline, tout en empêchant l'hyperglycémie après injection de T.H.N. et en provoquant même un certain degré d'hypoglycémie n'empêche cependant point l'hyperthermie. Le lapin, par exemple, présente une température de 41°5 avec une hypoglycémie de 0,076 % et une température de 43°3 avec une glycémie de 0,111 %.

Ces faits prouvent également que l'hyperglycémie et l'hyperthermie après injection de T.H.N. sont deux réactions parallèles mais indépendantes ; une des réactions peut, en effet, se présenter sans l'autre.

***

Outre ces différentes expériences, nous avons également examinés si l'insuline ne modifiait pas les processus de fermentation de la levure de bière ou la germination et la croissance de la graine de lupin (MACHT (39)). Les résultats furent tous négatifs.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS.

1°) L'injection d'insuline au lapin normal ne produit point d'augmentation du métabolisme respiratoire carbonique pendant la période qui précède l'hypoglycémie. Pendant la phase convulsive hypoglycémique, l'élimination de CO^2 peut dépasser la normale tout en restant dans les limites des fluctuations qu'on observe chez le lapin non injecté qui fait des mouvements.

2°) L'hyperglycémie, provoquée par injection intraveineuse lente d'une solution hypertonique de glucose, entraîne une augmentation temporaire de 5 à 20 % de l'élimination de CO^2.

3°) L'injection d'insuline au lapin rendu hyperglycémique par injection intraveineuse lente, en solution hypertonique, de 6 à 25 gr. de glucose, ne provoque à aucun moment d'augmentation ni du métabolisme respiratoire carbonique, ni de la température, malgré le passage de l'hyperglycémie à l'hypoglycémie. La disparition du glucose par action de l'insuline ne peut donc point être rattaché à un processus de combustion.

4°) L'administration, au lapin en hyperglycémie, d'hypnotiques tels l'uréthane et le sommifène, provoque une diminution lente et progressive de l'élimination carbonique, du volume respiratoire et de la température. L'injection d'insuline n'entrave point ces phénomènes d'hypocombustion.

5°) Chez le lapin à jeun, une dose adéquate d'insuline produit une

hypoglycémie très prolongée qui est caractérisé, entre autres, par : *a*) une diminution de l'élimination de CO^2 pouvant atteindre de 20 à 50 %; *b*) une diminution du volume respiratoire; *c*) une chute progressive de la température (29°).

6°) En prenant comme mesure de la respiration des tissus isolés, la quantité de m. dinitrobenzol réduit en nitrophenylhydroxylamine, d'après la technique de LIPSCHITZ, on constate que l'insuline ne possède pas d'action stimulante sur la respiration cellulaire. Il en est de même lorsqu'on prend comme mesure la quantité de CO^2 dégagée par les tissus *in vitro*.

7°) L'injection de glucose, au cours de l'hypoglycémie, peut relever les échanges et le volume respiratoires. La température remonte également mais d'une façon plus tardive et plus lente.

8°) Dans certains cas, lorsque l'hypoglycémie a été très profonde et très prolongée, le lapin a perdu, en grande partie, son pouvoir réactionnel et a subi des troubles métaboliques qui se maintiennent malgré l'injection de quantités notables de glucose.

9°) L'injection d'adrénaline au lapin hypoglycémique produit : *a*) un relèvement du métabolisme respiratoire carbonique ; *b*) une augmentation de l'élimination de CO^2 pouvant dépasser la normale de 30 %, avant même que la glycémie n'ait regagné son taux physiologique ; *c*) une stimulation énergique de la ventilation pulmonaire. La disparition, sous l'action de l'insuline, du glucose sanguin, n'enlève nullement à l'animal son pouvoir réactionnel métabolique vis-à-vis de l'injection d'adrénaline.

10°) L'injection de la tétrahydronaphtylamine au chien ou au lapin produit de l'hyperthermie, et de l'hyperglycémie ; cette dernière seule est levée par l'insuline. La tétrahydronaphtylamine et l'insuline sont, jusqu'à un certain degré, des antagonistes.

11°) L'insuline ne modifie pas la fermentation de la levure de bière, ni la croissance de la graine de lupin.

Gand, juin 1924.

BIBLIOGRAPHIE.

1) DIXON, EADIE et PEMBER ; cité d'après Mac Leod : *Rapport du Congrès intern. de Physiol. d'Edimbourg*, 1923.

2) MAC LEOD : *Congrès intern. Edimbourg — Lancet*. Vol. 205, p. 189. *British med. Journ.* N° 3266, p. 170, 1923.

3) DALE. — *Lancet*. Vol. 204, p. 289.

4) BISSINGER, LESSER et ZIPF. — *Klin. Woch.* Jahrg. 2, p. 2233, 1923.

5) DUDLEY, LAIDLAW, BOOK, TREVAN et ELLEN. — *Journ. of Physiology*. Vol. 57, p. XLXII, 1923.

6) KELLAWAY et HUYGHE. — *Berichte über gesamte Physiol.* Vol. 31. p. 389.

7) R. LEYMAN, E. NICHOLLS et M. CANN. — *Journ of Pharmacol. a. exper. Ther.* Vol. 21, p. 343, 1923.

8) AMBARD, SCHMID et ARNOVLJEVITCH. — *C. R. Soc. biol.* T. 89, p. 593, 1923.

9) E. et C. HÉDON. — *C. R. Soc. biol.* T. 89, p. 1194, 1923.

10) GIBBS et MURLIN. — *Proc. of Soc. f. exper. biol. and med.* Vol. 20, p. 198, 1922.

11) GUY LAROCHE, DAMPTAIN et TAQUET. — *C. R. Soc. biol.* T. 89, p. 1221, 1923.

12) FEYERTAG. — *Klin. Wochenschr.* Jahrg. 3, p. 17, 1924.

13. RINGER MICHAEL. — *Journ. of biol. chem.* V. 58, p. 483, 1923.

14. NOYONS, BOUCKAERT et SIERENS. — *C. R. Soc. biol.* T. 90, p. 365, 1924.

15. HEYMANS et MATTON. — *C. R. Soc. biol.* T. 90, p. 361, p. 1288, 1924.

16. J. F. HEYMANS. — *Arch. intern. de pharmac. et thér.* V. 25, p. 1, 1919.

C. HEYMANS. *id.* V. 25, p. 407, 1919.

J. F. HEYMANS et C. HEYMANS. — *ibid.* Vol. 26. p. 443, 1922.

17. MAC LEAN. — *Biochem. Journ.* Vol. 13, p. 135.

C. HEYMANS et M. MATTON. — *Bull. Soc. roy. médecine de Gand*, p. 23, 1924.

18. BOUCKAERT et STRICKER. — *C. R. Soc. biol.* T. 91, p. 100, 1924. 90 p. 52, 1924.

19. LIPSCHITZ : *Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol.* Vol. 85, p. 359, 1920.

20. AHLGREN G. — *Skandin. Arch. f. Physiol.* Vol. 44, p. 167,1923. *Klin. Woch.* 3 Jahrg. n° 16, 1924.

21. THURNBERG. — *Skandin. Arch. f. Physiol.* Vol. 35, p. 163, 1917. Vol. 40, p. 1, 1920.

22. BÜCHNER et GRAFE. — *Klin. Woch.* 2 Jahrg. p. 2320, 1923.

23. Azuma Ryotaro et W. Hartree. — *Bioch. Journ.* V. 17, p. 875, 1923.
24. W. Lipschitz. — *Pflügers Arch.* Vol. 191, p. 1, p. 33, 1921.
Adler et Lipschitz. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol.* V. 95, p. 180, 1922.
25. W. R. Hess. — *Zeitsch. f. Physiol. Chemie.* V. 117, p. 284, 1921.
26. Neuschloss. — *Klin. Wochenschr.* 3 Jahrg. p, 57, 1924.
27. De Cloedt et Van Canneyt. — *C. R. Soc. biol.* T. 91, p. 92, 1924.
28. C. Heymans. — *Arch. intern de pharmac. et thér.* Vol. 25, p. 493, 1920.
29. Collip J. B. — *Journ. of biol. chem.* Vol. 58, p. 163, 1923.
30. Bouckaert et Stricker. — *C. R. Soc. biol.* T. 91, p. 97, 1924.
31. Magenta et Biasotti. — C. *R. Soc. biol.* T. 89. p. 1125, 1923.
32. Guggenheim. — *Die biogenen Amine,* p. 329, 1924.
33. Schutt H.— *Arch. inter. de pharmac. et thérap.* Vol. 24, p. 153 1914.
34. Morita. — *Arch. f. exp. Path. et Pharmakol.* V. 78, p. 245, 1915.
35. Miculicich. — *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* V. 68. p. 133, 1912.
36. Jonescu. — *Arch. f. exp. pharm. u. path.* V. 60, p. 345.
37. Cloetta et Wasser. — *Arch. f. exp. pharm. u. path.* V. 73, p. 398, 1920.
38. Cramer. — *Brit. Jn. of exp. Pathology.* Vol. I, p. 1, 1920.
39. D. J. Macht et Dor. Lubin. — *Journ. of pharmac. a. exp. Ther.* V. 22, p. 413, 1924.
40. Bornstein. — *Klin. Woch.* 3 Jahrg. p. 681, 1924.
41. Bouckaert et Stricker : *C. R. Soc. biol.* T. 91, p. 182, 1923.

Tocco-Tocco, Sull' azione del cloruro di Bario sul cuore di rana, (20 fig.), p. 349. — W. Burridge, Experiments with Thyroid Substance (6 fig), p. 367. — Dott. Vittorio Susanna, Influenza di alcune sostanze simpaticotrope sul glicogeno epatico, p. 379. — Charles W. Edmunds & Ruth P. Stone, The effect of epinephrine upon the number of Blood Cells, (7 fig), p. 391. — Jean La Barre, A propos de la tension superficielle des amers, p. 421. — Jean La Barre, Action des chlorhydrates de cryptopine et de xanthaline sur le cœur isolé de la grenouille et de la tortue, (9 fig), p. 429. — C. Heymans, Démonstration biologique de la fixation des cations par les globules rouges du lapin, (6 fig.), p. 437). — Luigi Tocco-Tocco, II.—Ricerche farmacologische sul principio attivo della Liquorizia (Glycyrrhiza Glabra, L., Glycyrrhiza α tipica, Reg e Herd) p. 445. — Luigi Tocco-Tocco, E' il principio attivo della liquorizia una sostanza del gruppo delle saponine ?; p. 455 — Luigi Tocco-Tocco. Ricerche farmacologische sulle sostanze insetticide. I. — Il Crisantemo, p. 167. — Hans J. Schmid, Experimentelle Untersuchungen über die Vaguserregbarkeit bei Hyperthermie und im Fieber (3 fig.), p. 483.

1924, Vol. XXIX. — Luigi Tocco-Tocco, Sull' avvelenamento per carlina gummifera. — Nota V. — Azione dell'atractilato di K. sull'apparato Cardio-Vascolare e sui Muscoli (2 fig.), p. 1. — Erwin E. Nelson and George F. Keiper Jr, The point of action of certain drugs acting in the periphery. — III. The Action of Pilocarpine upon the Smooth Muscle of the Blood Vessels (3 fig. et 2 graph.), p 11. — Dr. J. Koopman, Studies in morphinism, p. 19 — E Meneghetti, Azione farmacologica del solfuro di antimonio colloidale (1 fig. et 1 graph.) p. 31. - G. Coronedi - R. Salvadori, L'industria italiana dell'ittiolo nel Trentino (2 fig.), p. 63. — W. Kopaczewski, M. Bem et G. de Castro, Tension superficielle en biologie - VIII. Tension superficielle des matières médicamenteuses, p. 69 — Luigi Tocco-Tocco, L'azione farmacodinamica della santonina sugli ascaridi. — Ricerche di farmacologia comparata sugli artropodi e sui vermi. p. 85. — Luigi Tocco-Tocco, Ricerche farmacologiche sulle sostanze insetticide. — 2. La Quassina, p. 109 — C. Heymans, Influence de la composition ionique de l'eau de mer sur quelques invertébrés (3 fig), p. 123. - E. De Somer, Recherches sur les excitants primaires de la respiration. — Remarques au sujet de l'Apnée et de la respiration réflexe (1 fig), p. 141 - E. De Somer, Recherches sur les excitants primaires de la respiration réflexe (9 fig.), p. 151.

Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie, vol. XXIX, fasc. III-IV.

JEAN LA BARRE : L'intervention des substances excito-péristaltiques dans l'action des alcaloïdes de l'opium sur l'intestin (21 fig. et 16 graph.), p 179.

LUIGI TOCCO-TOCCO : Contributo alla conoscenza dello sviluppo storico della materia medica in Sardegna dal XIII sec. in poi, p. 305.

C. HEYMANS ET M. MATTON : Contribution à l'étude de l'action métabolique de l'insuline (4 fig), p. 311.

Les Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie

paraissent par fascicules, avec planches et figures intercalées dans le texte, au fur et à mesure que les travaux parvenus à la rédaction le permettent.

Six fascicules forment un volume d'environ 500 pages.

Prix du volume XXIX : **50** francs pour la Belgique, **80** francs pour l'étranger.

Les auteurs reçoivent 50 tirés à part.

On est prié d'adresser tout ce qui concerne la rédaction à E. GLEY, Paris, rue Monsieur le Prince, 14, ou à J. F. HEYMANS, Gand (Belgique), boulevard de Kerchove, 49.

MAISON D'ÉDITION VANDERPOORTEN & C°, RUE DE LA CUILLER, 18. GAND

ARCHIVES INTERNATIONALES

DE

Pharmacodynamie et de Thérapie

PUBLIÉES PAR

E. GLEY, Paris et J.-F. HEYMANS, Gand

VOLUME XXIX. FASCICULE V-VI.



BRUXELLES
H. LAMERTIN, ÉDITEUR.
58, RUE COUDENBERG

PARIS
O. DOIN, ÉDITEUR
8, PLACE DE L'ODÉON.

1924

Table des matières des volumes antérieurs.

1923, Vol. XXVII. — ARTHUR VAN DESSEL, Répartition du chloroforme dans le sang, p. 1. — EDGARD ZUNZ et ALEXIS DELCORDE, Recherches sur l'action de la codéine sur la digestion de la viande chez le chien, (2 fig.), p. 23. — H. RITZ, Les alcoylarsinates dans la trypanosomiase expérimentale, p. 67. — R. BRUYNOGHE et R. APPELMANS, La neutralisation des bactériophages, p. 81. — R. APPELMANS, Au sujet de la valeur thérapeutique des bactériophages, p. 85. — B. WIKI, Recherches pharmacodynamiques sur les somnifères de la série barbiturique, (3 fig.), p. 117. — DAVID I. MACHT, A pharmacological examination of benzaldehyde and mandelic acid, (9 fig.), p. 163. — DAVID I. MACHT, A contribution to the chemical-pharmacodynamic relationships of atropin and homatropin, (24 fig.), p. 175. — V. E. HENDERSON, On the action of atropine on intestine and urinary bladder, (2 fig.), p. 205. — ANTONIN CLERC et PIERRE NOËL DESCAMPS, La quinine et la quinidine. Leur action comparée sur le cœur de chien *in situ*, (6 fig.), p. 213. — CHAUNCEY D. LEAKE et ALFRED E. KOEHLER, Blood reaction under morphine, (2 fig.), p. 221. — W. BURRIDGE, Experiments with morphine, (7 fig.), p. 231. — W. BURRIDGE, Note on the alcohol problem, (1 fig.), p. 239. — W. BURRIDGE, Observations on antagonisms of excitability, (6 fig.), p. 243. — C. HEYMANS, Le bleu de méthylène, antagoniste des excitants parasympatiques, (7 fig.), p. 257. — VITTORIO SUZANNA, Azione della coffeina sulla frequenza delle pulsazioni cardiache, (5 fig.), p. 265. — MARCEL LE FÈVRE DE ARRIC, De l'action des colloïdes métalliques sur la toxine diphtérique, la staphylotoxine et la staphylolysine, (4 fig.), p. 277. — J. F. HEYMANS et C. HEYMANS, Hyperdéperdition calorique pendant l'hyperthermie par le bleu de méthylène, (6 fig.) p. 319. — GEORGE B. ROTH, Studies on the Autonomic System. I. The Antagonism of the Stimulant Action of Barium Chloride on the Excised Surviving Small Intestine of the Frog (Rana Pipiens) by means of Epinephrin, Pilocarpin and Atropin (6 fig.) p. 333. — W. BURRIDGE, Cardiac spasm and the spasm of anaphylactic shock, a paralell, (3 fig.), p. 347. — W. BURRIDGE, Experiments on the mode of action of Aconite, (9 fig.), p. 353. — LUIGI TOCCO, Contributo sperimentale allo studio dei corpi filanti, p. 363. — E. BARDIER & A. STILLMUNKÈS, La Syncope Andrénalino-chloroformique, (11 fig.), p. 375. — LUIGI TOCCO, Modificazioni strutturali determinate dai cardiocinetici sugli elementi delle miofibrille, (18 fig.), p. 415. — E. ROTHLIN, Recherches expérimentales sur l'Ergotamine, alcaloïde spécifique de l'Ergot de Seigle, (24 fig.) p. 459. — J. G. BRODY and TORALD SOLLMANN, The effect et Quinidin and other Cinchona Alkaloide on Striped Muscle, (9 fig.), p. 481.

1924, Vol. XXVIII. — PAUL HAUDUROY, Sur la constitution du Bactériophage de d'Hérelle et sur le mécanisme de la lyse, p. 1. — LUIGI TOCCO, Ricerche chimiche e farmacologiche sul principio attivo-glicirizzina della Liquorizia. (Glycyrrhiza glabra *L*—Glycyrrhiza α tipica, *Reg. e Herd.*), p. 11. — W. BURRIDGE, Experiments with pilocarpine, (7 fig.), p. 23. — W. BURRIDGE, Experiments with uranium, (4 fig.) p. 31. — W. BURRIDGE, Experiments on the actions of Ringer's solution on the heart, (10 fig.), p. 37. — C. HEYMANS, La tachycardie et la tachypnée pendant l'hyperthermie par le bleu de méthylène (III pl.), p. 51. — PIETRO-MARIA NICCOLINI, Contributo allo studio farmacologico dell' emetina (Nota III[a]), (3 fig.), p. 61. — EMILE LENZ, Mouvements intestinaux normaux et action péristaltogène des purgatifs antraquinoniques, (XII pl. — 103 fig.), p. 75. — J. WAGEMANS, La recherche des Bactériophages dans la nature, p. 159. — J. WAGEMANS, Sur la constitution des bactériophages et leur neutralisation, p. 181. — H. DEPLA, L'influence des matières colorantes sur les cultures, p. 223. — P. BRUTSAERT, Contribution à l'étude de l'antigène du staphylocoque, p. 235. — A. J. CLARK and LOUIS GROSS, The action of blood on insolated tissues, (9 fig.), p. 243. — W. EASSON BROWN and V. E. HENDERSON, On Ethylene as an Anesthetic, (4 fig.), p. 257. — LUIGI TOCCO, Sulle modificazioni che si osservano nelle miofibrille sotto l'azione dell' atropina, della pilocarpina e della nicotina (3 fig.), p. 265. — LUIGI TOCCO-TOCCO, Sulle cause che modificano la reazione della strofantina, praticata facendo agire l'acido solforico, nei semi invecchiati, p. 289. — LUIGI BACIALLI e PIETRO-MARIA NICCOLINI, Contributo allo studio dell' azione farmacoterapeutica di alcuni narcotici, ipnotici, e antispasmodici sull' utero, (8 fig.), p. 301. — C. HEYMANS, Influence des ions et de quelques substances pharmacodynamiques sur le cœur d'Aplysia limacina, (13 fig.), p. 337. — LUIGI

ISTITUTO DI FARMACOLOGIA E DI TERAPIA DELLA R. U. DI MESSINA.
(DIRETTORE : G. VINCI).

DI ALCUNI TENTATIVI PER RIPRODURRE SPERIMENTALMENTE IL FENOMENO DI RILASCIAMENTO E DI CONTRAZIONE DELLA MIOFIBRILLA

PER

LUIGI TOCCO-TOCCO.

(Con 5 figure schematiche e 3 fotografie).

Mens agitat molem.
VIRGILIO

Introduzione.

In alcune note antecedenti mi sono occupato delle modificazioni strutturali determinate dai glicosidi cardiocinetici sugli elementi delle miofibrille (4), delle fini modificazioni che si osservano nelle miofibrille sotto l'azione dell'atropina, della pilocarpina e della nicotina (4) e delle fini modificazioni strutturali che si osservano nelle sezioni trasversali delle miofibrille di rana per azione di alcuni alcaloidi e di alcuni glicosidi cardiocinetici (4).

In esse, con una messe di osservazioni e di fatti, non solo ho confermato l'opinione degli autori che sostengono che i dischi Q nella posizione diastolica o facoltativa sono longitudinali alla fibra ; nella posizione sistolica o di contrazione, trasversali ; e che passano dalla fase di contrazione a quella di rilasciamento presentando la figura di 4 puntini, (come ho potuto chiaramente vedere collo studio delle miofibrille sotto l'azione della pilocarpina o della nicotina), ma ho potuto inoltre riconoscere che i dischi Q in sistole, nelle sezioni trasversali, hanno forma più o meno arcuata, che, tanto nei fasci in sistole che in diastole, sono disposti in serie e descrivono delle volute circolari, ovalari, elissoidali, ecc, e che la sostanza sarcoplasmatica appare più abbondante nei fasci in diastole, meno nei fasci in sistole.

La stria Z infine mantiene sempre immutata nello spazio la posizione trasversale alla fibra e conferma sempre più l'ipotesi dell'unità della casa muscolare.

Mano mano che le mie cognizioni, frutto delle lunghe osservazioni, sulle miofibrille aumentavano, la costante sicurezza colla quale si presentavano alla mia attenzione, anche sotto l'azione di farmaci diversi, figure simili negli articoli degli elementi, mi spinsero a formarmi un concetto che mi permettesse di intendere quale potrebbe essere il principio sul quale si basa il fenomeno dell'attività di rilasciamento e di contrazione del miocardio.

Il desiderio di conoscere, o almeno intravedere, quale possa essere questo principio è vecchio nella storia della scienza, anzi si può dire che è sorto colle prime osservazioni che si fecero sugli elementi contrattili.

Io non starò a rifare la storia della ipotesi emesse le quali sono tante pietre migliari luminosissime nell'aspro cammino di queste difficilissime ricerche.

E' giusto però che ricordi BORELLI, BOWMANN, D'AMICO e DOBIE, BRUCKE, KRAUSE, MERKEL, ACBY, ENGELMANN, RANVIER, PREVOST e DUMAS colla teoria del ripiegamento, ROUGET colla teoria della spirale, DUVAL col principio dell'inversione, KÜHNE coll'idea della coagulazione della muscolina, ecc, ecc, per tacere di HOLMGREN, di BOTTAZZI ecc, e di tanti altri grandi plasmatori di grandi idee.

Stà di fatto però che tutte le ipotesi, anche le più logiche e sodisfacenti in apparenza, hanno sempre un valore relativo se non sono suscettibili del controllo sperimentale. E per quanto risulta a mia conoscenza nessuna delle ingegnose ipotesi emesse dagli AA. che mi hanno preceduto è stata sussidiata di almeno un tentativo di riproduzione sperimentale del principio.

In questa nota, io prima ricordo sommariamente le modificazioni funzionali che si osservano negli articoli degli elementi normali e sotto l'azione di alcuni alcaloidi e di alcuni glicosidi, che ho esposto dettagliatamente nelle note precedenti, e dall'insieme di questi dati, assurgo a considerazioni generali di principio che propongo come ipotesi. In seguito tento con artifizii meccanici di mettermi in condizioni sperimentali, corrispondenti alle considerazioni generali del principio enunciato, e tali da poter riprodurre i fenomeni che si osservano nell'attività delle miofibrille.

Ritengo (ma potrei anche sbagliare perchè mi risuona all'orecchio il monito: *nihil sub sole novum*), che io sia il primo a tentare di riprodurre l'interessante problema della contrazione muscolare con artifizi meccanici.

Mi auguro che il mio tentativo non sembri temerario, d'altro canto « Se alcuno mi potesse convincere e persuadere che io non penso » nè opero saggiamente, di ciò lietissimo muterei via, perchè io cerco » la verità, di cui alcuno non fu mai offeso, mentre ne è danneggiato » chi persiste nel suo errore e nella sua ignoranza » (M. AURELIO ANTONINO, Libro III dei Ricordi, v. 21).

Credo pure necessario aggiungere alcune spiegazioni.

È ammesso ehe ogni nuova proposta deve essere in primo tempo esaminata nelle sue linee schematiche di principio, quasi indipendentemente dalle forme di attuazione, che possono variare all'infinito, per riconoscere che essa per caso non urti contro principi generali e se, pur essendo conforme a tali principi, lasci prevedere di poter essere attuata con reale efficenza pratica.

Io prego perciò prima il lettore di accettare come ipotesi i principi che esporrò in avanti per spiegare l'attività della miofibrilla.

Essi sono semplicissimi, non urtano contro nessun principio generale, e sono tali da potersi riprodurre facilmente con artifizi meccanici.

L'esperimento ci dirà in seguito quale probabilità di possibilità o di certezza, dobbiamo dare ai risultati.

D'altro canto è bene che si sappia che, con quanto io esporrò in appresso, io non affermo in modo assoluto che la natura per organizzare la materia contrattile usi esclusivamente il principio da me adottato per la costruzione delle fibre artificiali. Voglio solo dire che è possibile, e tutte le interpretazioni logiche dei reperti istologici mi inducono a crederlo, che tra tutti i modi possibili coi quali la natura può operare il fenomeno della contrazione, ve ne potrebbe essere uno identico o simile, al principio da me enunciato.

Questo principio è poi così semplice nelle sue linee generali da rispondere abbastanza bene ai caratteri della natura la quale è facile in tutte le sue manifestazioni, mai assurda, e raggiunge risultati meravigliosi coi mezzi più semplici.

Divido questa nota in due parti, nella prima espongo quale può essere secondo me il principio meccanico che utilizza l'onda di contrazione del miocardio, nella seconda parte, giovandomi dei dati ricavati dall'esperienza, tento chiarire alcune delle proprietà di questa forza a noi ignota.

PARTE PRIMA.

Osservazioni e considerazioni che hanno originato queste ricerche.

Gli articoli Q, qualunque dei farmaci altrove studiati agisca sulle miofibrille, mantengono sempre immodificata nello spazio la loro posizione: sono trasversali e leggermente arcuati nella sistole, longitudinali nella diastole.

I fasci di miofibrille in diastole hanno i dischi Q disposti in serie larghe, aperte, immersi in sostanza sarcoplasmatica abbondante ; i fasci di miofibrille in sistole hanno gli articoli Q disposti in serie stretta, vicini, immersi in sostanza sarcoplasmatica scarsa.

Questi dati sono tali da far supporre che esista un rapporto di funzione tra i dischi Q e il sarcoplasma.

Come può intendersi questo rapporto?

L'aspetto e la posizione degli articoli Q nello spazio durante le fasi di attività della miofibrilla, prese così come sono, sono quelle di una bandelletta arcuata e trasversale nella sistole, retta e longitudinale nella diastole.

Ogni e qualunque corpo per potere assumere queste diverse posizioni, deve essere o elastico o deformabile. Nel primo caso la proprietà di ripigliare la forma e direzione di prima è insita nel corpo stesso, nel secondo caso è soggetta ad una forza estranea che agisce sopra di esso.

Supponiamo per un momento che i dischi Q siano degli articoli elastici e tentiamo di riprodurli con molle o sostanze elastiche.

La costruzione di questi dischi Q è semplicissima. Un pezzo di molla di orologio, un pezzo di caucciù elastico realizza questa idea.

Arcuiamo o distendiamo la molla, stiriamo o abbandoniamo l'elastico : in un caso e nell'altro abbiamo figure che, sino ad un certo punto, ci ricordano quelle che ci offrono i dischi Q.

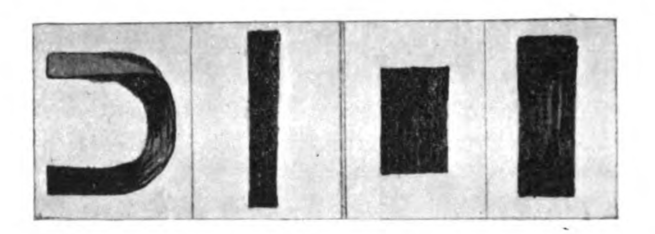


Fig. I. — Molla. Elastico.

Solo che quelle ottenute colla elasticità di torsione (molla) ci avvicinano di più alle figure che presentano i dischi Q in tutti i loro stadi di funzione, mentre quelle ottenute colla elasticità di trazione (elastico) rendono solo le figure di diastole o di sistole ma non quella della fase di passaggio dei 4 puntini.

Questa esperienza ci incoraggia ad accettare l'ipotesi che gli articoli Q abbiano una certa consistenza elastica e che sfruttino la forza elastica di di torsione, escludendo per ora, per comodità di studio, che possiedano pure quella di trazione.

Ma se gli articoli Q sono delle bandellette elastiche per vincere la loro forza elastica è necessaria una forza estranea che li pieghi o li svolga se sono piegati.

Ora dato che la sostanza sarcoplasmatica ci appare più abbondante nella diastole, scarsa nella sistole, non sarebbe del tutto improbabile che la forza elastica di torsione fosse equilibrata e regolata dal sarcoplasma.

E se le cose decorressero in tal modo due problemi dobbiamo considerare.

Com'è che il sarcoplasma può esplicare questa forza antagonista? Quale é la posizione naturale, e quindi di riposo, degli articoli Q?

A me basta per ora affermare il principio che il sarcoplasma è in rapporto di funzione cogli articoli Q.

Io ignoro come effettivamente si esplichi questa forza antagonista. Ciò del resto non mi è necessario sapere, in quanto che posso con artifizi meccanici facilmente realizzare l'idea di questo principio. Poco importa se io non lo realizzo colle modalità volute dalla natura : se un principio esiste, resterà sempre indipendentemente dai modi di attuazione che possono variare all'infinito.

Resta a considerarsi quale possa essere la posizione naturale di riposo dei dischi Q.

Se i dischi Q fossero normalmente distesi la forza antagonista agirebbe sù di essi arcuandoli, se normalmente fossero arcuati succederebbe il contrario.

In un caso e nell'altro la forza antagonista sarcoplasmatica agirebbe con un aumento o diminuzione del sarcoplasma, nel modo cioè come si rivela a noi nelle immagini delle sezioni trasverse.

Se non che, siccome l'aumento di sarcoplasma lo vediamo nei fasci delle miofibrille cogli articoli Q longitudinali, l'unica supposizione logica è che normalmente i dischi Q siano trasversali alla fibra ed arcuati e che si distendano solo per aumento della sostanza sarcoplasmatica che agisce su tutta la loro superfice.

Se queste considerazioni fossero esatte ne verrebbe di conseguenza che la fase di attività è la diastole e quella di riposo una fase intermedia nella quale le due forze, quella di elasticità degli articoli Q e quella del sarcoplasma, si equilibrano.

In tal modo il miocardio avrebbe in se sempre pronta una energia latente di contrazione. Tolto il freno, questa energia esploderebbe colla contrazione, rapida, improvvisa, della miofibrilla.

Se ben si riflette queste idee, in apparenza così contradditorie con quelle che possediamo oggigiorno, non sono del tutto nuove. Basti ricordare la teoria contrattile del sarcoplasma di BOTTAZZI, e l'opinione, frutto di note esperienze, che la diastole sia una fase attiva del miocardio.

Questi concetti, non solo sono semplicissimi, ma si possono realizzare facilmente con dispositivi meccanici non molto complicati, come vedremo nel capitolo seguente.

Tentativo di riproduzione sperimentale del principio dell'attivita' contrattile della miofibrilla.

Nella riproduzione artificiale della miofibrilla mi sono lasciato guidare dalle figure che presentano le fibre in sezione longitudinale e trasversa: Un tubo molto lungo e stretto, contenente gli articoli.

Io ho sostituito gli articoli Q con molle, il sarcoplasma con aria od olio che ricevevano la forma di tubo allungato da un involucro di guttaperga nel quale erano contenuti.

La costruzione della miofibrilla artificiale, che ho usato in queste ricerche, è facile e semplice.

Mi è grato ricordare in questo punto e ringraziare il nostro interno Alberto Cozza che con grande perseveranza e molto amore mi è stato di grande aiuto nella esecuzione di tutti i numerosi tentativi fatti.

Per rendere la costruzione più spedita e facile è necessario procurarsi delle molle molto elastiche e poco rigide esse sono tanto migliori quanto sono più corte e si possono arcuare col minimo sforzo possibile tra indice e pollice sino a toccarsi gli estremi.

Praticamente trovare queste molle offre una certa difficoltà, e perciò mi sono servito di pezzi di molle di orologio lunghe 6 cm. larghe 3 mm.

Queste molle vengono ingommate tra due fogli di guttaperga larghi circa 1 cm., in modo che stiano in mezzo al foglio e distino tra loro quasi 1 cm.

Quando i due foglietti di guttaperca, che contengono le molle, hanno aderito, si pratica ancora un avvolgimento in modo che tra esse e i due foglietti resti una camera di aria.

Dopo che tutto è bene asciutto, si arcuano le molle, l'una in senso contrario all'altra, e la fibra acquista cosi l'aspetto sinuoso che ha nei preparati la miofibrilla in sistole.

Come si può facilmente capire, la costruzione di una fibra artificiale non offre serie difficoltà, richiede solo un pò di pazienza e una certa abilità manuale.

Questo dispositivo meccanico però racchiude solo il principio dell'antagonismo tra forza elastica dei dischi Q e sostanza sarcoplasmatica, (sostituita nel caso pratico da aria od olio) ma non ci dà che una lontana idea delle figure che presentano i dischi Q durante le loro fasi di attività, giacchè le molle non si possono arcuare in modo da presentare una posizione nettamente trasversale nella loro fase di riposo e quindi sistolica.

Per riprodurre dunque con artefizii delle figure completamente identiche a quelle che ci offrono gli articoli Q nei preparati istologici, durante i diversi stadi della loro attività, è necessario, come dirò meglio in altro capitolo, fare una scelta appropriata delle molle ed osservare che la loro forza elastica sia in giusto rapporto colla deformabilità della tunica avvolgente.

Consideriamo per ora i risultati che si possono ottenere colla fibra artificiale.

Se si chiude una estremità della fibra e la si mette in comunicazione con pesi e dall'altro lato si insuffla aria od olio, basta una minima pressione perchè la forza elastica di torsione delle molle venga equilibrata e la fibra si allunghi (diastole).

Come si abbandona la fibra a se, si retrae fulminea (sistole).

Una fibra con nove articoli Q esercita facilmente uno sforzo di trazione di oltre 250 gr.

Questa facilissima esperienza ci dice che è possibile con dispositivi meccanici molto semplici, produrre dei fenomeni somiglianti a quelli che noi intuiamo, coll'osservazione istologica, che avvengano nelle miofibrille.

Forma e costituzione degli articoli Q.

Stabilito che è possibile realizzare sperimentalmente il principio che supponiamo esista nelle miofibrille e ne determina l'attività sistolica e diastolica, consideriamo ora se è possibile produrre dei dispositivi meccanici che ci offrano tutte le figure che presentano i dischi Q durante le fasi di contrazione, di passaggio, facoltativa.

Anche nella riproduzione artificiale dei dischi Q mi sono lasciato guidare unicamente dalle figure che presentano gli articoli Q nelle diverse fasi di attività nelle sezioni longitudinali e trasversali di miocardio.

Schematicamente le figure dei dischi Q nelle diverse fasi sono le seguenti :

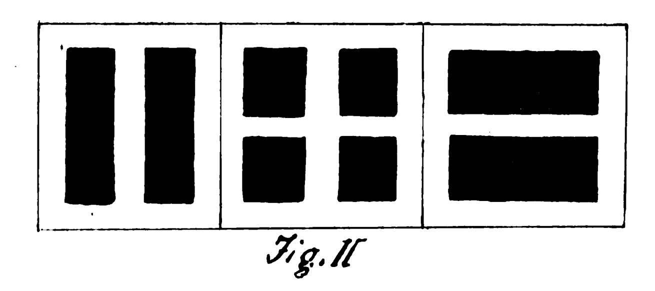


Fig. II

due bandellette longitudinali nella diastole, trasversali nella sistole, 4 puntini a sezione rotonda o quadrangolare nella fase intermedia.

Se noi consideriamo per un momento che ogni punto della fase intermedia di passaggio potrebbe essere costituito da un articolo Q quale l'abbiamo supposto e fabbricato noi nel capitolo antecedente, riesce facile riprodurre schematicamente tutte le figure che noi leg-

giamo nei preparati dei fasci in sistole e in diastole e nelle fasi intermedie.

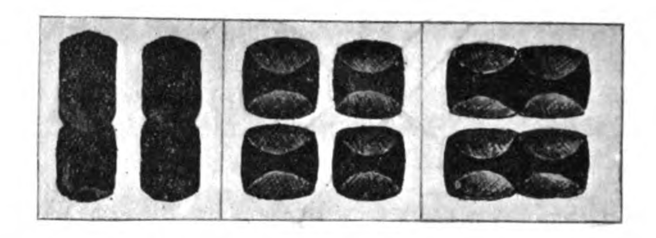


Fig. III. — Diastole. Intermedia. Sistoie.

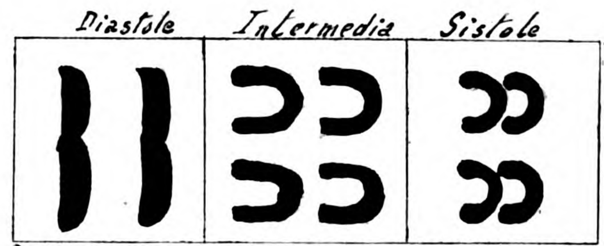


Fig. IV. Sezione trasversale

Come si rileva dalle figure a questo modo è possibile intendere facilmente come da longitudinali alla fibra nella diastole i dischi Q diventino trasversali nella sistole ed offrano l'immagine di 4 puntini, che ad un attento esame si risolvono negli estremi di cediglie nel più delle case, nella fase di passaggio.

Saranno possibili altre interpretazioni, ma ritengo che interpretazione più semplice non possa darsi.

Ogni disco Q potrebbe quindi risultare di due corpi elastici, leggermente arcuati. Come l'aumento di sostanza sarcoplasmatica vince la loro resistenza elastica di torsione, ogni articolo si svolge, e allora il margine superiore di Qi venendo a poggiare o a toccare sul margine inferiore di Qs determinerebbe la figura diastolica, cessata la pressione sarcoplasmatica Qs e Qi si arcuano di nuovo e, per trovarsi i due Qs e i due Qi vicinissimi, offrono la figura trasversale sistolica.

Nella fase intermedia o di passaggio trovandosi i dischi Q più o meno svolti, a seconda del grado di distensione, offrono ora l'immagine di un ansa trasversale, ora quella di un ansa longitudinale, proprio come si osserva in modo chiarissimo nei preparati di cuore arrestato in diastole dalla pilocarpina o dalla nicotina.

Considerato che con questi ragionamenti è possibile spiegarci le diverse figure che presentano gli articoli Q delle miofibrille durante le diverse fasi della loro attività, vediamo se è possibile realizzare questi concetti con artifici meccanici.

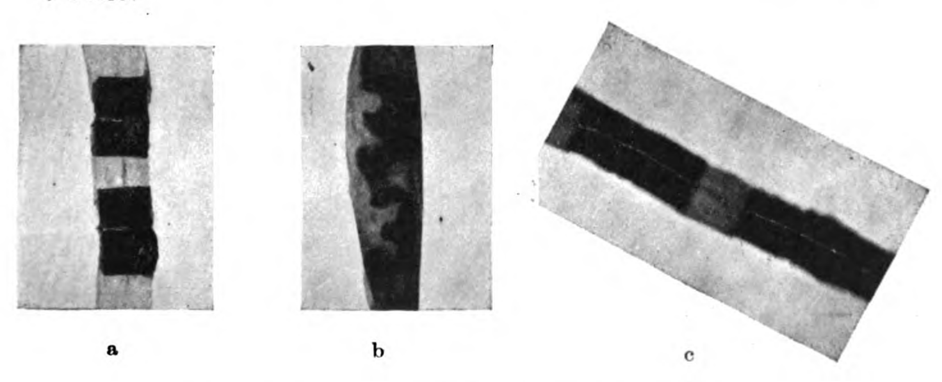
L'esecuzione materiale dei dischi Q è possibile con molte sostanze, si urta però coll'inconveniente pratico che non è facile avere sostanze molto corte e molto elastiche in modo da poter sviluppare una grande quantità di energia per ogni fibra artificiale.

Questa piccola difficoltà, in apparenza tanto semplice da poter essere facilmente superata da chi avesse molti mezzi a disposizione, presenta invece grandi difficoltà pratiche perchè l'efficienza di una fibra artificiale dipende, come nella naturale, e come si vedrà meglio in seguito, dal numero delle molle.

Queste devono avere una elasticità tale da dare un utile rendimento, potere equilibrare la tensione offerta dal tubo di guttaperca, non ostacolare troppo il decorso dell'aria o dell'olio nel tubo.

Io mi sono servito di tubo di caucciù. Con esso è possibile rendere molto bene le figure delle diverse fasi di attività dei dischi Q, ma l'energia che sviluppa una fibra artificiale così costruita è piccolissima e senza grande importanza pratica.

Sezioni di 1 cm., di un tubo di caucciù del diametro di 13 mm., e dello spessore da un lato di 2,5 mm., dall'altro lato di 3 mm., erano tagliate nella parte più spessa e distese e ingommate tra due fogli di guttaperca posti sù tanti tubi quanti erano le sezioni e dello spessore delle sezioni. Con questo artifizio si riesce facilmente a fare aderire ai fogli di guttaperca le anse di caucciù. Quando i due fogli hanno aderito si fa, con un terzo avvolgimento, una camera per l'aria o l'olio.



Fotografia per trasparenza di fibra artificiale (2 case)
a. Sistole. — b: Intermedia. — c. Diastole.

Nello stato di riposo la fibra artificiale si presenta ondulata come le fibre naturali in contrazione, coi dischi Q trasversali, sostanza intertubulare scarsa, nello stato di attività invece, cioè quando vi si insuffla aria od olio, essa si presenta lunga e diritta, distesa sopra un piano, proprio come si vedono le fibre naturali nei preparati di cuore sotto l'azione della pilocarpina o della nicotina, coi dischi Q longitudinali, con sostanza intertubulare (sarcoplasma) abbondante

Sinora ho considerato i dischi Q come corpi dotati della sola elasticità di torsione.

Ritengo però che in natura i dischi Q sfruttino, con un dispositivo speciale che forse l'esperienza e i ripetuti tentativi potranno un giorno svelarci, diverse specie di elasticità. Ciò si deduce specialmente dalle figure che offrono le miofibrille in forte estensione diastolica per azione della digitalina e delle strofantina, nelle quali i dischi Q sono enormemente allungati e assottigliati. ((4) T. II, fig. I, T. III, fig. I).

Necessità, importanza e funzione della stria Z.

Chiunque costruisca una miofibrilla artificiale si accorge subito che essa presenta alcuni inconvenienti quali quello dello svolgersi rapido, tumultuoso, improvviso delle molle, tensione troppo forte sulla parete della camera d'aria, impossibilità di potere regolare, sopra una parte della fibra, lo sforzo di distensione.

Questi difetti si possono eliminare in gran parte ponendo nella camera d'aria dei sepimenti che dividano un articolo contrattile dall'altro.

Cosi spontaneamente, si capisce la necessità e l'importanza della stria Z di Amici,.

L'interposizione dei segmenti nella fibra artificiale rende manifesti vantaggi che si rivelano a noi colla minore distensione della parete della camera d'aria la quale è trattenuta tratto tratto da queste briglie che le impediscono una distensione eccessiva ; utilizza meglio la forza di estensione perchè la superfice premuta è maggiore ; permette uno sforzo regolare e graduale della pressione di svolgimento.

Per presentare questi vantaggi la stria Z deve avere dimensioni identiche al lume della camera d'aria. Se è più grande ostacola lo svolgimento degli articoli elastici e la fibra perde molto della sua energia, se è più stretta di molto è come se non esistesse.

I vantaggi però che essa deve rendere nella fibra naturale devono essere più numerosi ed importanti, come meglio vedremo in seguito.

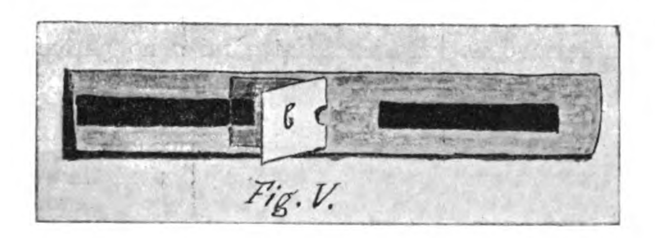
Praticamente la interposizione di questi segmenti in una fibra artificiale presenta difficoltà che tuttavia si riesce in parte a vincere.

E' ovvio dire che questo sepimento nella fibra artificiale non può essere completo, come molto probabilmente è in natura.

Questi sepimenti furono costruiti in due tipi, uno con un piccolo foro centrale, l'altro rettangolare per usufruire dello spazio laterale che resta quando si inscrive un rettangolo in un circolo.

Ricordo quì che ho fatto qualche tentativo per fare funzionare questo sepimento da valvola (basterebbero due foglietti di guttaperca uno bucato, l'altro intiero) ma ho urtato contro certe difficoltà pratiche di esecuzione, insormontabili coi pochi mezzi di cui dispongo, ma di possibile esecuzione con mezzi migliori. Chiunque ripeterà queste ricerche comprenderà subito, all'atto pratico, quali sono.

Dopo che le molle sono state ingommate tra i due fogli di guttaperca si incollano i sepimenti da un solo lato (a) e si lasciano asciugare. Quando sono asciutti, si dà la gomma dall'altro lato (b) e subito si costruisce la camera d'aria.


Fig. V.

Coll'interposizione di questi segmenti si riesce ad ottenere una direzione ed una regolazione dell'onda di contrazione che si rivela meglio quando la fibra artificiale è sottoposta ad uno sforzo.

Se si fa svolgere una fibra che abbia legato ad un capo un peso di 200 gr. si constaterà subito che la pressione necessaria per fare muovere il peso é minore, che essa viene utilizzata meglio da ogni casa muscolare, che il tegumento non si deforma, che cessata la pressione la fibra ritorna rapida e celere, ma senza scatti fulminei di afflosciamento delle pareti, su se stessa.

Probabile funzione ed importanza della stria M e dei dischi chiari I.

Dalla lettura dei preparati di cuore sotto l'azione di alcaloidi e glicosidi cardiocinetici si deduce che M ed I subiscono modificazioni varie che sembrano però in gran parte la resultante dei rapporti di posizione esistenti tra i dischi Q e il sarcoplasma.

Stà però il fatto che, in certi casi, questi articoli assumono importanza manifesta, cosi per esempio, sotto l'azione dell'adonidina e nella fase sistolica i dischi I hanno un valore maggiore (4) T. III, fig. 3) e nelle fasi diastoliche della digitalina, adonidina ed elleboreina, quando i dischi Q tozzi e grossi sfiancano trasversalmente la casa, M è virtuale.

Dalla considerazione di questi reperti, e dagli altri diversi aspetti che presentano M ed I nelle diverse fasi di attività normale e sotto l'azione di farmaci, nasce l'idea che il sarcoplasma, nel quale si trovano immersi i dischi Q, non sia una massa omogenea, ma debba possedere una organizzazione di struttura che aiuta e regola il buon funzionamento degli articoli contrattili.

Le supposizioni e le interpretazioni teoriche che si possono fare sulla probabile struttura e funzione degli articoli M ed I sono svariate e numerose, tutte in apparenza logiche, possibili e persuadibilissime, ma quando coll'esperimento si tenta tradurle in pratica, esse crollano

immediatamente, sia per le grandi difficoltà manuali di esecuzione che presentano, sia perchè all'atto pratico non rispondono allo scopo, oppure presentano reale vantaggio per una fase di attività, ma contrastano l'altra.

Debbo perciò confessare che tutti i numerosi tentativi fatti fallirono.

Dal complesso delle esperienze fatte mi sono però formato il concetto quale possa essere la probabile funzione e importanza di questi articoli.

Verosimilmente sono dei sepimenti, paretìe, che aumentano la superficie di pressione della casa, regolano ed utilizzano meglio la forza di contrazione.

Se noi infatti, invece di ingommare direttamente gli articoli Q (molle) tra i due fogli di guttaperca, lasciamo attorno alle molle e ad essi una piccola camera dove racchiudere aria od olio, ci accorgiamo subito, alle prime prove, che la forza contrattile della fibra artificiale, a parità di pressione, è di molto aumentata.

Se poi costruiamo dei tubi di guttaperca, lunghi quanto le molle, chiusi ad una estremità, aperti con un foro dall'altro lato, e li collochiamo longitudinalmente tra le rotelline di caucciù che rappresentano gli articoli Q, la fibra artificiale aumenta di energia ed utilizza meglio la forza di contrazione.

Queste esperienze confortano la mia opinione, le danno un certo valore probativo, ma non la dimostrano.

Non escludo che con ulteriori tentativi sia possibile trovare una disposizione strutturale tale degli articoli M ed I da rispondere a tutti i reperti che noi osserviamo nei preparati istologici delle case muscolari e da portare inoltre un reale vantaggio pratico nel funzionamento della fibra artificiale.

Di alcune proprieta' dei fasci di miofibrille artificiali.

Se si riuniscono assieme un certo numero di fibre artificiali si ottengono dei fasci muscolari.

Praticamente io ho raggiunto questo scopo raccogliendo in un solo tubo, con dei raccordi di guttaperca, l'orifizio libero di ogni fibra artificiale e mettendo l'estremo chiuso in relazione colla resistenza da muovere.

I fasci presentano il vantaggio di rendere più manifesti i fenomeni che si osservano appena accennati nelle singole fibre.

La legge del tutto o niente, cioè il concetto che il cuore lavori sempre col massimo di energia, ha in questo congegno una base pratica e sperimentale.

Un fascio di 5 fibre artificiali muove agevolmente un Kg. di peso con una piccolissima pressione di aria o di olio.

Se, quando il fascio è disteso, si diminuisce di un poco la pressione, per qualunque diminuzione si faccia, il fascio sviluppa sempre la stessa quantità di energia e muove sempre, colla stessa rapidità e sicurezza, il peso che lo distende.

Ogni movimento del fascio, per un dato lavoro, è fatto utilizzando *quasi* tutta la sua forza.

Ho detto quasi perchè questa proprietà non è assoluta, ma dipende in gran parte dallo sforzo al quale si assoggetta il fascio.

Se si aumenta il lavoro che il fascio deve compiere, aumenta, sino ad un certo punto però, l'energia che esso può sviluppare.

Un fascio disteso da un dato peso, esiste un ottimo oltrepassato il quale la fibra non si contrae più, si retrae meglio e sviluppa più energia ed ha bisogno di minore pressione di un fascio disteso da un peso minore.

Un fascio che non ha uno sforzo da compiere, per distendersi ha bisogno di forte pressione, si contrae disordinatamente e con grande spreco di energia.

Se il fascio quindi è sottoposto ad uno sforzo che è quasi quello massimo che può sopportare, si contrae allora con una energia maggiore di quella che rende quando è assoggettato ad un lavoro minore, solo che l'escursione di retrazione è minore.

Anche la quantità di pressione sul tegumento di guttaperca è tanto minore quanto la fibra è distesa da un peso maggiore.

Per ogni lavoro che il fascio eseguisce esiste un ottimo di rendimento che è dato da un rapporto che esiste tra lo sforzo da compiere e la forza che deve equilibrarlo. Come si oltrepassa o diminuisce questo ottimo il fascio o si contrae male o la contrazione diventa troppo rapida e tumultuosa. (Tono?)

Queste proprietà della fibra artificiale, che ho sin qui sommariamente elencato, trovano la loro spiegazione nel dispositivo meccanico della fibra stessa e precisamente nella forza elastica di torsione degli articoli Q.

Ogni qual volta si cimenta la forza elastica dei dischi Q essi sono in condizioni di rendere sempre, e ad ogni momento, tutto lo sforzo al quale sono stati sottoposti. Non solo, ma più questa elasticità è cimentata più forza di contrazione possono sviluppare, sino a raggiungere naturalmente un massimo che non si può oltrepassare.

Dal complesso di questi fattori risulta che una fibra sottoposta ad un dato lavoro è equilibrata da una tensione minore quanto maggiore è lo sforzo al quale è sottoposta, perchè una parte del lavoro di distensione degli articoli Q è fatta dallo stesso peso che la fibra deve muovere.

PARTE SECONDA.

La forza contrattile del sarcoplasma.

Per comodità sperimentale io ho utilizzato come sarcoplasma o dell'aria o dell'olio e per animarli ho esercitato in essi una pressione.

L'aria come mezzo è più comodo perchè non richiede dispositivi speciali per usarla, ma una gran parte dell'energia di pressione si perde per comprimere l'aria stessa.

L'olio invece, sebbene per essere usato richieda dispositivi speciali, ha il vantaggio che nulla, della benchè minima pressione si eserciti sù di esso, va perduto non essendo i liquidi compressibili.

L'olio, o meglio i liquidi densi in generale, sono quindi le sostanze che meglio ci danno una idea vaga di quello che può essere il sarcoplasma.

E' ammissibile e possibile l'idea che la forza espansiva venga comunicata al sarcoplasma da qualche cosa all'infuori di esso?

Nulla ci autorizza a crederlo, tutto a negarlo.

A contatto delle case muscolari devono pervenire solo i materiali nutritizi necessari per la ricostruzione della casa e gli stimoli nervosi.

L'attività sarcoplasmatica è un fenomeno proprio del sarcoplasma stesso, anzi, con molta probabilità, non è altro che una semplice risultante del metabolismo della casa muscolare.

Siccome ritornerò sù questo argomento in un'altra nota, come avrò raccolto una larga messe di dati sperimentali in proposito, per ora mi limito ad accennare solo alcuni punti principali delle mie ricerche che possono servirci per intendere in modo largo da che cosa possa dipendere l'attività sarcoplasmatica.

La stria Z, essendo l'unico articolo che non cambia mai per nessuna ragione, la sua posizione nello spazio, ci porta ad ammettere l'unità della casa muscolare.

La casa muscolare, costituita da sostanza sarcoplasmatica indifferenziata, che forma la stria M ed i dischi I, e da sostanza differenziata che forma le strie Zs e Zi ed i dischi Q, forma una cosa a sè.

Le dimensioni delle case muscolari sono piccolissime, il loro numero infinito.

Se supponiamo che ogni casa muscolare sia chiusa in se stessa e formi un tutto a sè, è facile intendere come la pressione interna di essa, per diverse cause, possa facilmente aumentare e fare svolgere i dischi Q, o diminuire e permettere lo svilupparsi della forza elastica di essi.

Non essendo i liquidi compressibili la tensione della casa potrebbe aumentare per diversi fattori inerenti al metabolismo della casa stessa.

Basterebbe il solo calore prodotto dai processi vitali, un pò accentuati dallo stimolo nervoso, per determinare un aumento minimo di tensione nei liquidi della casa muscolare. Essendo la superficie (superficie della stria Z, M, I e Q) della casa enorme rispetto al suo volume, obbedirebbe alla legge di Pascal.

Oppure basterebbe un semplice fenomeno di assorbimento o di eliminazione, o la reazione tra liquidi che aumentano o contraggono il loro volume nell'unirsi perchè la casa disponesse di una grande quantità di energia.

Mi spiego con un esempio.

E' noto che l'alcool si mescola all'acqua con sviluppo di calore e contrazione di volume. Se noi mescoliamo in ambiente completamente chiuso e munito di manometro, acqua ed alcool, il mercurio del manometro segna in fine una pressione negativa.

L'attività della casa muscolare potrebbe quindi essere insita nei componenti la casa muscolare stessa. La disposizione e struttura speciale degli articoli poi permette di utilizzare, col massimo rendimento, questa energia, che è minima in se stessa, ma che diventa enorme quando un numero considerevole di esse si sommano.

Anche nelle miofibrille dunque troviamo applicata la legge che regola le forze della natura.

Le grandi energie massive in natura non esistono, tutte le grandi energie risultano dalla somma di energie infinitesimali.

Basti ricordare il turgore delle cellule delle radici che schiantano le roccie, l'acqua che crepa la bomba gelando, l'elettricità, ecc.

La grande forza che può sviluppare un muscolo deve risultare dalla somma delle minime, infinitesimali energie che si producono a livello di ogni casa muscolare.

Conclusioni.

Da quanto ho sin qui esposto si può dedurre:

1.— E' possibile con artefizii creare un congegno meccanico che ci permette di riprodurre praticamente il principio dell'attività contrattile che abbiamo supposto esistere nella miofibrilla.

2. — Con questo congegno si può dare una interpretazione logica e riprodurre tutte le figure che la lettura dei preparati istologici ci permette di osservare nei diversi articoli della casa muscolare.

3. — Questo congegno meccanico presenta, sino ad un certo punto, alcune delle proprietà che sono state osservate nella miofibrilla.

4.— Dal complesso degli esperimenti si può dedurre, sotto forma di ipotesi che si trova ampiamente svolta nel corpo della nota, a che cosa possa essere attribuita l'attività della casa muscolare.

BIBLIOGRAFIA.

1. — I. RENAUT. *Traité de histologie pratique,* 1888.

2. — LUSSANA. *Fisiologia Umana,* 1881.

3. — M. HEIDENHAIN. *Plasma und Zelle,* V. II, 1911.

4. — L. TOCCO-TOCCO. *Arch. Inter. de pharm. et de Thérap.* Vol. XXVII. 1923, pag. 415 ; V. XXVIII, 1923, pag. 265 ; V. XXIX.

(In queste note si trovano citati i lavori che sono stati consultati in queste ricerche). Vedi pure.

5 — D. MAESTRINI. La legge del « Lavoro del cuore ». *Arch. di Farmac. sperim. e Scienze aff.* 1922

e i lavori ivi citati.

ISTITUTO DI FARMACOLOGIA E DI TERAPIA DELLA R. UNIVERSITA' DI MESSINA.
(DIRETTORE: G. VINCI).

LE FINI MODIFICAZIONI STRUTTURALI CHE SI OSSERVANO NELLE SEZIONI TRASVERSALI DELLE MIOFIBRILLE DI RANA PER AZIONE DI ALCUNI ALCALOIDI E DI ALCUNI GLICOSIDI CARDIOCINETICI

PER

LUIGI TOCCO-TOCCO
(con sette microfotografie).

La natura è spinta dall'utilità a fare questo.
M. AURELIO ANTONINO. Libro 4 dei Ricordi v. 9.

Introduzione.

Lo studio delle sezioni trasversali degli elementi contrattili ha spesso, e a preferenza, richiamato l'attenzione degli AA.

In seguito a queste ricerche sono aumentate le nostre conoscenze sui rapporti esistenti tra fibrille e sarcoplasma, si è messa in parte in evidenza la disposizione degli elementi nello spazio, si è contato approssimativamente il numero di fibrille per cm^2., ecc. (3)

Nel corso delle mie ricerche sulle modificazioni strutturali determinate dai glicosidi cardiocinetici sugli elementi delle miofibrille (1) e sulle fini modificazioni che si osservano nelle miofibrille sotto l'azione dell'atropina, della pilocarpina e della nicotina (2), l'attenzione portata sopra sezioni trasversali molto sottili e fatte in serie, mi ha permesso di fare una serie di osservazioni e di rilevare diversi fatti a carico dei singoli articoli e delle relazioni esistenti tra essi e il sarcoplasma.

Questi reperti si presentano sempre in modo costante e sicuro, anche nelle condizioni sperimentali le più diverse, e costituiscono una messe tale che ritengo fare opera utile comunicandoli in questa nota.

Divido questo lavoro in due parti. Nella prima espongo i dati tecnici e la descrizione dei reperti, nella seconda raggruppo questi dati per assurgere a considerazioni di ordine generale.

PARTE PRIMA.

Appunti di tecnica.

Per la tecnica seguita, per le sostanze adoperate, per il prelevamento dei cuori, per i fissatori, passaggi negli alcool, rischiaramento, inclusione, colorazione, rimando alle note sopra citate.

Una parola sola debbo aggiungere sulle sezioni. Utilissime in queste ricerche sono state le sezioni molto sottili (da 1 a 3 μ), migliori risultati ho però ottenuto da quelle di 1 μ. fatte colla solita tecnica dell'arricchimento superficiale del pezzo con paraffina sciolta e poi raffreddata con pezzetti di ghiaccio o meglio con corrente di anidride carbonica.

Sezioni a preferenza, e sempre che era possibile, in serie.

Per lo studio e le microfotografie prescelsi le sezioni colorate coll'ematossilina ferrica secondo HEIDENHAIN.

Esperienze.

Aggruppo le numerose esperienze fatte in 8 serie.

Nella prima studio gli aspetti che presentano nelle sezioni trasverse gli articoli della miofibrilla normale nelle diverse fasi di attività.

Nella seconda, terza, quarta, quinta, riporto le modificazioni che si notano in essi sotto l'azione rispettivamente della digitalina, della strofantina, dell'adonidina e dell'elleboreina.

Nella sesta, settima, ottava, le modificazioni determinate negli articoli e nelle fibre rispettivamente dalla pilocarpina o nicotina, dalla atropina e dalla pilocarpina o nicotina seguite da atropina.

1 — SULL'ASPETTO DEGLI ARTICOLI DELLE MIOFIBRILLE NORMALI E SUI RAPPORTI CHE PRESENTANO COL SARCOPLASMA NELLA DIASTOLE E NELLA SISTOLE.

Nelle sezioni trasversali ben difficilmente i fasci di miofibrille si presentano tutti in posizione sistolica o in posizione diastolica, generalmente gli uni sono mescolati agli altri, non a casaccio, ma con posizioni ben definite. Nei cuori fissati in diastole prevalgono gli articoli in posizione diastolica, in quelli fissati in sistole, prevalgono gli articoli in posizione sistolica. Raramente, e nei piccoli fasci, tutte le miofibrille hanno la stessa posizione. In tal caso però, se leggiamo accuratamente il preparato, troviamo sempre vicino un altro gruppo di miofibrille in posizione contraria.

Fochettando, le fibre in diastole si vedono disposte sopra un piano, quelle in sistole, per essere raggrinzite, sopra piani diversi.

I fasci in diastole, rispetto a quelli in sistole, presentano una maggiore nitidezza dovuta ai dischi Q distanziati tra loro, bene individuabili, immersi in una sostanza limpida, abbondante, nitida, appena colorata.

I dischi Q si presentano come piccoli punti a sezione rettangolare o rotonda. Essi sono disposti regolarmente in serie e nel loro insieme descrivono nelle sezioni delle figure geometriche punteggiate di elissi, spirali, circoli, ovali, ecc.

Di regola, tra gli elementi del fascio in diastole, si trovano sempre elementi in posizione sistolica. Se la zona diastolica occupa il centro della sezione, in una o più parti della periferia si notano pochi fascetti in sistole ; se la zona diastolica occupa quasi tutta la sezione, il resto, talora piccolissimo, è occupato da fascetti in sistole.

Scorrendo un gran numero di sezioni capita talvolta di trovare degli elementi in posizione di passaggio. Essi sono molto rari. Si presentano come 4 punti immersi in una sostanza limpida, debolmente colorata. Fochettando con grande attenzione si nota che il punto si risolve nella forma di un corto bacillo, oppure talora si continua col punto vicino, superiore o laterale, come una ansa. Questo reperto è confermato dallo studio delle sezioni di cuore arrestato in diastole dall'azione della pilocarpina. In esse, le figure di passaggio, come dirò a suo luogo, sono numerosissime e ben visibili.

I fasci in sistole si riconoscono facilmente : Sono intensamente colorati per essere i dischi Q grossi, molto avvicinati tra loro e immersi in una sostanza limpida, poco abbondante, appena colorata, ma che, rispetto a quella in diastole, ha assunto più colore.

Dati gli stretti rapporti che corrono tra i dischi Q, essi non sono sempre individuabili. Sono fortemente colorati, turgidi, a sezione arcuata, e talora due dischi Q vicini presentano l'aspetto di due virgole capovolte e avvicinate.

Essendo essi ammassati, le figure di circoli ecc, che descrivono, sono più strette e meno risolte, ma sempre bene evidenti ad un attento esame.

Tra i fasci in sistole si notano rari fascetti in diastole, facilmente riconoscibili dai dischi Q che si presentano come puntini rari, immersi in una sostanza sarcoplasmatica limpida, abbondante.

I nuclei delle sezioni in diastole sono piccoli, ovalari, poco ricchi di cromatina ; quelli delle sezioni in sistole sono più grossi, turgidi ricchi di cromatina.

In ogni caso, se la sezione cade sopra una stria Z, all'osservatore non si rivela che un punto nero con un alone più o meno colorato.

2 — Sull'aspetto che presentano nelle sezioni trasverse gli articoli delle miofibrille e sui rapporti che prendono col sarcoplasma per azione della digitalina.

Nelle sezioni di cuore fissato in sistole i fasci in posizione sistolica sono uniformemente sparsi ; nelle sezioni invece di cuori fissati in diastole essi si trovano quasi prevalentemente alla periferia del cuore.

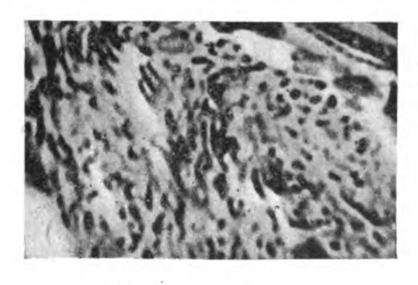
I fasci, sia diastolici che sistolici, non hanno però natura unica, essi sono commisti, solo che nei primi prevalgono le fibre in fase diastolica, nei secondi le fibre in fase sistolica.

Le sezioni di miocardio sotto l'azione della digitalina sono quelle che meglio lasciano intravedere quale sia la forma dei dischi Q nella fase sistolica e diastolica. Essi si presentano molto colorati, nitidi, sotto forma di figure che vanno da un punto ad un arco di circonferenza.

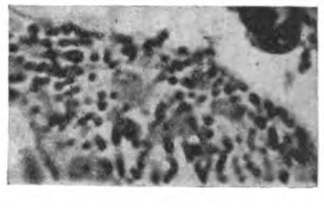
Nelle sezioni trasverse di miofibrille in diastole non è raro il caso di trovare punti nella sezione nei quali il coltello passando ha sparpagliato a pioggia i dischi Q.

Visti dall'alto essi si presentano come punti più o meno grossi e turgidi a margini talvolta leggermente sfumati, visti di tre quarti hanno sempre l'aspetto di grossi e tozzi bacilli.

I dischi Q sono sempre largamente separati tra loro da una sostanza sarcoplasmatica che assume poco, o quasi, il colore. Sono sempre disposti a volute, a circolo, ad elisse. Quasi sempre sono commisti a figure di articoli in fase sistolica. I fasci, o le fibre dei fasci, in fase diastolica si differenziano però facilmente perchè sono di aspetto più chiaro ed hanno i dischi Q bene distanziati e separati tra loro da sostanza sarcoplasmastica abbondante. I dischi Q descrivono delle figure aperte, a volute larghe, aventi per lo più per centro un circolo che attorniano o dal quale si partono. (Fig. 1-2).



(Fig. 1).



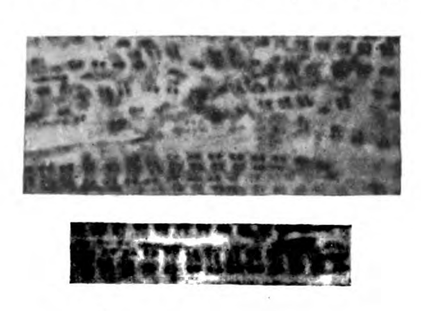
(Fig. 2).

Fig. 1. — Digitalina. Sezione traversale di fascio in diastole, o.$\frac{1}{15}$, oc. 12c, cam. 40 cm. Articoli Q tondeggianti, disposti in serie larga, immersi in sarcoplasma abbondante. Quà e là qualche articolo Q in sistole

Fig. 2. — Digitalina. Sezione trasversale di fascio in diastole, o.$\frac{1}{15}$, oc. 12c, cam. 40 cm. Articoli Q tondi, disposti in serie, immersi in sarcoplasma abbondante.

Nei punti della sezione nei quali i dischi Q sono ben chiari e differenziati, limitando l'osservazione ad un solo disco, si osserva chiaramente, fochettando o lateralizzando la luce, ecc, che esso ha sempre l'aspetto di una retta più o meno lunga e grossa e spesso questa retta grossa e tozza risulta dall'unione di due dischi Q inturgiditi.

Le figure in forma di passaggio sono rarissime e si vedono in genere, nelle sezioni trasverse di cuore in diastole, alla periferia del miocardio, nel punto dove gli elementi dalla posizione trasversale, passano alla longitudinale. Esse si presentano come 4 puntini, immersi in abbondante sostanza sarcoplasmatica, leggermentesfumati, e all'osservazione si risolvono in estremità di anse. (Fig. 3-4).



(Fig. 3-4).

Fig. 3-4. — Digitalina. — Sezione trasversale di fascio nella fase di passaggio. 0 2 mm., oc. 6c, cam. 40 cm. Dischi Q come 2.04 puntini che si risolvono negli estremi di anse.

Nei fasci in posizione sistolica i dischi Q sono riavvicinati tra loro e separati da poca sostanza sarcoplasmatica limpida nella quale è soffusa una piccola quantità di sostanza cromatica Q.

Le figure che essi descrivono, nel loro insieme sono strette, spesso accollate le une alle altre, molto più sinuose che non siano le figure descritte dall'insieme dei dischi Q in diastole.

La forma varia da una esile bandeletta appena arcuata ad un arco di circonferenza non molto chiuso. Questo aspetto dei dischi Q è generale e costante e s'impone all'osservatore in tutti i fasci colle fibre in fase sistolica. (Fig. 5-6).



(Fig. 5-6).

Fig. 5-6. — Digitalina. Sezione traversale di fascio in sistole. (5) o.8c, oc. 8c, cam. 40 cm; (6) o.2 mm. oc. 6c, cam. 40 cm. Articoli Q sotto forma di bandelette leggermente arcuate, disposti in serie strette, immersi in scarso sarcoplasma.

Non è raro il caso, specie se si presentano di tre quarti, vedere fochettando dischi Q che presentano una nitida forma arcuata e grossa, o l'aspetto di un grosso punto che poi all'osservazione accurata si risolve in un arco di cerchio più o meno chiuso.

Capita pure di trovare dei fasci dove tutte le fibre mostrano i dischi Q come tante cediglie più o meno riavvicinate e disposte in serie a volute.

Nei fasci in diastole i nuclei sono bene colorati, grinzi, separati dalle volute dei dischi Q da uno spazio chiaro non molto pronunziato.

Nelle fibre in sistole si presentano ovalari o quasi rotondi.

3. — SULL'ASPETTO CHE PRESENTANO NELLE SEZIONI TRASVERSE GLI ARTICOLI DELLE MIOFIBRILLE E SUI RAPPORTI CHE PRENDONO COL SARCOPLASMA PER AZIONE DELLA STROFANTINA.

Tanto nei cuori fissati in diastole, come in quelli fissati in sistole, i fasci in posizione sistolica sono commisti a quelli in posizione diastolica, questi ultimi però sono in numero minore che non negli altri glicosidi studiati e si trovano per lo più ad una estremità del fascio.

Nei fasci in diastole i dischi Q si presentano come puntini o quadrettini più o meno grandi, talora allungati a corto bacillo o grossi come un cocco, immersi in una sostanza, appena colorata in bruniccio, che li separa largamente gli uni dagli altri.

Essi non sono mai disposti a caso, ma seguono delle linee circolari, ovali, a spirale, talvolta semplici, talvolta complicate.

La sostanza nella quale sono immersi i dischi Q si addensa come un orletto colorato, appena visibile, alla periferia della porzione del fascio in diastole.

La sostanza cromatica Q è in piccola quantità diffusa nella sostanza sarcoplasmatica.

Tra i fasci in diastole si trovano sempre miofibrille in posizione sistolica facilmente riconoscibili dal colorito nero intenso e perchè non facilmente risolvibili all'osservazione nei loro elementi.

La sezioni trasverse dei fasci in sistole sono colorate in nero dalla sostanza cromatica Q diffusa.

I dischi Q sono avvicinati tra loro in modo da poterne conoscere appena le diverse unità, oppure sono fusi assieme e presentano l'aspetto omogeneo di una macchia. Dove non sono molto riavvicinati, ed è possibile l'osservazione, si mostrano come sezioni di cerchio, dall'aspetto di virgole.

Non è raro il caso che si presentino all'osservazione, nella zona sistolica verso la zona di passaggio, dei dischi Q come puntini, ma basta fochettare accuratamente per vedere che il punto non è altro che la sezione di un mezzo cerchio.

Essendo i dischi molto avvicinati tra loro non è possibile vedere

come sono disposti. Dall'insieme si deduce che si riuniscono a figure di circoli, ovali, spirali, più o meno complicate tra loro.

La zona di passaggio è brevissima e si confonde con quella in sistole o in diastole. Presenta i dischi Q come 4 puntini immersi in una abbondante massa sarcoplasmatica, colorata in nero dalla sostanza Q e Z che è diffusa in essa.

Nei fasci in diastole i nuclei sono sottili, schiacciati, allungati, colorati meno degli elementi e separati da questi da un esile spazio chiaro.

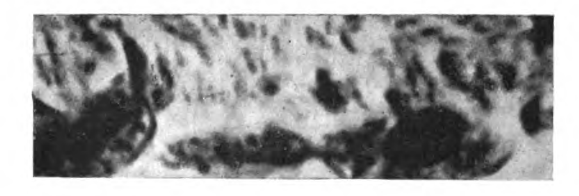
Nei fasci in sistole le sezioni nucleari sono piuttosto rotondeggianti, addossate alla massa dei dischi Q dai quali è sovente difficile distinguerli perchè la sostanza cromatica Q e Z è diffusa attorno ad essi.

4. — Sull'aspetto che presentano nelle sezioni trasverse gli articoli delle miofibrille e sui rapporti che prendono col sarcoplasma per azione della adonidina.

Le sezioni trasversali di cuore sotto l'azione dell'adonidina si prestano molto bene all'osservazione degli articoli degli elementi essendo questi turgidi, definiti e bene separati tra di loro.

I fasci presentano per lo più fibre in sistole commiste a fibre in diastole. Entrambe compongono figure circolari, elissoidali, a spirale, che si alternano tra loro. Le figure descritte dalle fibre in sistole sono più strette e riavvicinate tra loro ; quelle descritte dalle fibre in diastole sono più aperte.

Nelle fibre in diastole i dischi Q visti di fronte si presentano per lo più come punti turgidi, grossi, largamente separati tra loro da una sostanza colorata in bruniccio. Questa sostanza sarcoplasmatica è più abbondante che non sia nelle sezioni ottenute da cuori sotto l'azione di altri farmaci. (Fig. 7).



(Fig. 7).

Fig. 7. — Adonidina. Sezione trasversale di fascio in diastole, o.$\frac{1}{15}$, oc. 8c, cam. 20 cm. Sostanza sarcoplasmatica abbondantissima, articoli Q in serie larga, aperta.

I dischi Q nel loro insieme descrivono delle figure a circolo, ovalari, a spirale, ecc, molto aperte e non sempre ben definite perchè i dischi sono a grande distanza gli uni dagli altri.

Nelle zone diastoliche intense i dischi Q sono molto rigonfiati e siccome Qs e Qi degli elementi sono avvicinati tra loro formano delle chiazze nere circondate da poca sostanza cromatica Q diffusa.

Nelle sezioni di tre quarti i dischi Q si presentano sempre come corti bacilli, più o meno grossi e tozzi, o come grossi cocchi.

La zona di passaggio è molto breve e si confonde con quella diastolica e sistolica. I dischi Q si presentano come 4 puntini circondati da una massa ialina di sarcoplasma.

Nelle fibre in sistole i dischi Q sono come corti bacilli più o meno arcuati, o formano dei veri archi di cerchio. Essi sono molto riavvicinati tra loro, separati da scarsissima sostanza sarcoplasmatica nella quale è diffusa la sostanza cromatica Q. Spesso i dischi Q sono tondeggianti, ma ad una attenta osservazione si risolvono in una virgola molto grossa, o in una parte di circonferenza descritta da una grossa linea.

Le sezioni dei nuclei dei fasci in diastole sono piuttosto strette, coi margini raggrinziti, circondati da uno spazio chiaro che li separa dai dischi Q e dalla sostanza sarcoplasmatica nella quale questi sono immersi.

Nei fasci in sistole le sezioni nucleari sono rotondeggianti a margini netti, appena separate dai fasci da un esilissimo spazio chiaro.

5. — Sull'aspetto che presentano nelle sezioni trasverse gli articoli delle miofibrille e sui rapporti che prendono col sarcoplasma per azione della elleboreina.

Ho preferito in questo studio le sezioni di cuore fissato in diastole o in emisistole per la loro chiarezza. In esse predominano le fibre in diastole, raramente uniche, per lo più associate a fibre in sistole in numero non molto rilevante. Queste fibre in fasi diverse non sono mai mescolate a casaccio, ma distribuite con un certo criterio di antagonismo di posizione : se le une sono al centro le altre sono alla periferia ; se sono da una parte, le altre sono nella parte opposta.

Nei fasci in diastole i dischi Q, bene colorati, grossi e turgidi, con poca sostanza cromatica Q sfumata attorno ad essi, conferiscono alle sezioni un aspetto nitido. Essi sono immersi in abbondante sostanza sarcoplasmatica che li separa gli uni dagli altri e sono disposti regolarmente in serie in modo da descrivere delle figure a forma di circoli, ovali, a voluta, ecc, più o meno complicate, ma sempre aperte.

La loro forma varia da quella di un cocco minuto a quella di un grosso cocco o di un tozzo bacillo.

Nelle sezioni di tre quarti presentano forma bacillare che diventa sempre più importante, grossa e tozza mano mano che scorrendo la fibra ci portiano nella zona di rilasciamento massimo.

Le zone di passaggio sono molto rare. Si trovano qualche volta

nei fasci che hanno miofibrille quasi in numero pari tanto in posizione sistolica che diastolica. I dischi Q si presentano come 4 punti, molto grossi, turgidi, immersi in abbondante sostanza sarcoplasmatica. Con un esame accurato, fochettando, i 4 puntini si risolvono nelle estremità di brevi anse costituite dal continuarsi di un punto col punto superiore o laterale.

I fasci che si trovano nella massima contrazione sistolica mostrano i dischi Q come tante linee grosse, coi bordi leggermente sfumati, non intensamente colorate, leggermente ricurve.

I dischi Q sono immersi in una sostanza sarcoplasmatica colorata in bruniccio da numerosi granuli più o meno grossi. Essi pure essendo avvicinati tra loro più di quanto non lo siano nella fase diastolica, lo sono meno che negli altri glicosidi studiati.

I dischi Q sono più o meno regolarmente disposti in serie e descrivono delle figure molto strette ma sempre risolvibili in circoli, ovali, elissi, ecc.

Mano mano che dalla zona di contrazione massima ci portiamo verso la zona in posizione diastolica, troviamo dei dischi Q come bandellette, ora rette ora leggermente arcuate, soffuse di sostanza cromatica Q.

Nei fasci in diastole le sezioni dei nuclei sono piccole, con margini grinzi, colla sostanza cromatica addensata al centro ; nei fasci in sistole invece sono tondeggianti, piuttosto grossi, con cromatina diffusa e ben colorata.

6. — Sull'aspetto che presentano nelle sezioni trasverse gli articoli delle miofibrille e sui rapporti che prendono col sarcoplasma per azione della pilocarpina o della nicotina.

Le sezioni di cuori arrestati in diastole dalla pilocarpina o dalla nicotina si prestano benissimo per lo studio degli articoli in tutti i diversi stadi. Siccome i reperti istologici sono identici per questi due alcaloidi li descriverò assieme in un unico capitolo.

Le sezioni dei fasci in diastole sono in genere più ampie di quelle in sistole ed hanno inoltre un aspetto leggermente più chiaro.

I fasci in diastole sono numerosissimi nella parte centrale delle sezioni trasverse del cuore, alla periferia invece abbondano quelli in sistole. Essi tuttavia non sono mai unici, e, specie nel punto dove i fasci si incontrano o si biforcano, gli articoli in posizione diastolica sono mescolati a piccolo numero di articoli in posizione sistolica. Prevalgono però gli articoli in posizione di diastole.

Le forme di passaggio, mentre sono rarissime nei cuori normali e sotto l'azione delle altre sostanze studiate, in questi alcaloidi sono molto frequenti e in certi punti abbondano addirittura, lasciandoci perplessi

come dirò più avanti, se la miofibrilla sia in posizione sistolica o diastolica.

Comunque gli articoli non sono mai buttati a casaccio ed è sempre possibile osservare un certo ordine di distribuzione a carattere antagonista. Se gli articoli in diastole prevalgono al centro del fascio, gli articoli in sistole, pochi però, si trovano alla periferia ; e viceversa. Se un fascio ha tutti gli articoli nella stessa posizione, poco distante si trova un fascetto in posizione contraria.

Nelle miofibrille in diastole i dischi Q si presentano come tanti puntini minuti, bene differenziati e separati tra loro da sostanza sarcoplasmatica limpida, abbondante, ma non omogenea : Si ha l'impressione che ogni dischetto Q abbia la sua porzione di sarcoplasma che l'avvolge.

Nelle sezioni di tre quarti i dischi Q hanno l'aspetto di bandellette, a guisa di corti bacilli, e spesso quelle che sembrano semplici risultano dalla stretta vicinanza di due bandellette simili.

I dischi Q non sono mai sparsi irregolarmente. Essi sono disposti in serie più o meno regolari che sviluppano delle figure circolari, ovali, a volute tortuose ma sempre definibili.

Tra le miofibrille in diastole, specie nelle sezioni di tre quarti, si vedono numerosissimi articoli in fase di passaggio.

I dischi Q in questo caso si presentano come 4 globetti o punti immersi in abbondante sostanza sarcoplasmatica. Se si fochetta con attenzione si vede che i globetti comunicano due a due, ma l'ansa cosi rivelata ora finisce nei due punti superiori o inferiori, ora in un punto superiore ed inferiore. Nel primo caso si ha l'impressione che l'ansa abbia disposizione trasversale alla fibra nel secondo longitudinale.

Le miofibrille in sistole presentano i dischi Q sotto la forma di corti bacilli ora appena arcuati ora nettamente ricurvi ad ansa. Nelle sezioni di tre quarti due dischi vicini hanno spesso l'aspetto di cediglie talora molto strette.

Le sezioni dei fasci in sistole sono più strette e di colore più pronunciato di quelle in diastole.

I dischi Q, oltre presentarsi più grandi di quelli in diastole, sono molto riavvicinati gli uni agli altri e separati da scarsa sostanza sarcoplasmatica. Sono disposti in serie strette e vicine, ma sempre risolvibili in figure di circoli, ovali, elissi, a voluta.

I nuclei nei fasci in diastole sono a margini grinzi, a sezione piccola e largamente separati dagli articoli da uno spazio chiaro molto pronunziato.

Nei fasci in sistole sono meno colorati, a sezione rotonda od ovalare.

7.— Sull'aspetto che presentano nelle sezione trasverse gli articoli delle miofibrille e sui rapporti che prendono col sarcoplasma per azione della atropina.

Le sezioni ottenute dai cuori atropinizzati, per essere gli articoli poco colorati, sono quelle che meno si prestano allo studio. Con artefizi tecnici si riesce tuttavia a riconoscere che l'aspetto e la disposizione degli articoli è simile, non identica, a quello delle altre sostanze studiate.

Nei fasci in diastole gli articoli Q si presentano come esili puntini o piccoli cocchi immersi in una sostanza sarcoplasmatica torbida, granulosa, con granuli più o meno grandi e colorati.

Tanto i dischi Q che la sostanza cromatica Q non sono mai buttati a caso. Gli articoli Q, bene separati tra loro, sono disposti in serie aperte e descrivono delle figure più o meno tortuose ma sempre risolvibili in circoli, elissi, spirali, ecc. I granuli e le zolle Q si trovano di regola non solo compresi entro queste figure, ma seguono sino a un certo punto il decorso della serie dei dischi Q.

Le miofibrille in fase intermedia di passaggio sono rarissime e quando si incontrano presentano un aspetto simile a quello tante volte descritto : 4 puntini scoloriti immersi in abbondante sostanza sarcoplasmatica granulosa.

I fasci in posizione sistolica sono piuttosto scarsi nella parte centrale delle sezioni, abbondanti si trovano per lo più alla periferia del cuore. Essi non sono però mai unici ma sempre commisti, con un certo ordine antagonista, a scarsi elementi in diastole. I dischi Q scoloriti, si presentano come esili bandellette dall' aspetto di bacilli più o meno ricurvi. Nelle sezioni di tre quarti, per essere molto vicini gli uni agli altri, offrono l'aspetto di una serie di cediglie. Nel loro insieme descrivono delle strette figure commiste a granuli e a zolle di sostanza cromatica Q fortemente colorati. Questi granuli e queste zolle seguono in parte il decorso della serie dei dischi Q e quando sono molto grossi ne modificano il decorso.

Nei fasci in sistole le sezioni dei nuclei sono tozze, poco colorate, con zolle di cromatina sparse ; nei fasci in diastole invece sono leggermente grinze, poco colorate, con zolle cromatiche sparse.

8. — Sull'aspetto che presentano nelle sezioni trasverse gli articoli delle miofibrille arrestate in diastole dalla nicotina o pilocarpina e sui rapporti che prendono col sarcoplasma per azione della atropina.

I cuori così trattati, come i cuori atropinizzati, si prestano molto male allo studio, tuttavia essendo osservabili con certi artefizi e presentando nelle sezioni trasverse caratteri comuni simili, li descriverò in un unico capitolo.

I dischi Q, poco colorati, sono poco visibili, ma avendo i contorni leggermente sfumati, dentellati, ed essendo finamente vacuolizzati e immersi in una sostanza sarcoplasmatica granulosa, si può, cogli artefizi tecnici più volte citati, fare in essi delle osservazioni interessanti che confermano quanto ho descritto a proposito delle sezioni dei cuori sotto l'azione degli altri farmaci studiati.

Gli articoli in diastole si trovano per lo più nella parte centrale e sono sempre commisti a pochi articoli in posizione sistolica. I dischi Q si presentano come esili punti, a contorno non definibile, di grandezza apparentemente minore dell'usuale.

Dico apparentemente perchè le misurazioni, data la esiguità del soggetto, non sono possibili.

Visti di tre quarti si presentano come sottilissimi e corti bacilli.

Essi sono disposti in serie ed immersi in una sostanza sarcoplasmatica granulare con granuli più o meno grandi e colorati.

La disposizione delle serie dei dischi Q sono sempre riconducibili a figure ovali, circolari, a volute, ad elissi.

I granuli sarcoplasmatici seguono nella disposizione i dischi Q e dove questi appaiono meno distinti sono più addensati.

La zona intermedia è molto breve, e presenta il solito aspetto di 4 puntini immersi in sostanza sarcoplasmatica abbondante e granulosa.

Gli articoli in posizione sistolica sono numerosi nei fasci che si trovano alla periferia del miocardio.

I dischi Q si presentano come esilissime linee non bene definibili, leggermente ricurve e talora addirittura piegate ad ansa.

Le figure che essi descrivono sono molto più strette di quelle descritte dagli articoli in diastole. La sostanza sarcoplasmatica nella quale sono immersi è ricca di granuli cromatici Q e Z che ponendosi tra essi rende l'osservazione difficile. Nei granuli e nelle zolle di sostanza cromatica Q e Z si può tuttavia riconoscere un certo ordine distributivo che segue l'andamento generale delle serie dei dischi Q.

I nuclei nei cuori fissati in diastole sono piccoli, a margini grinzi, poco colorati ; in quelli fissati in sistole sono più tondeggianti, con zolle di sostanza cromatica più o meno colorata.

Riassunto dei reperti istologici.

Dallo studio dei reperti istologici sopra esposti risultano delle proprietà generali e costanti nelle miofibrille, che si mantengono per ognuno dei farmaci studiati.

Queste proprietà si possono dividere in tre gruppi : 1. Caratteri degli articoli e del sarcoplasma. 2. Caratteri d'insieme delle relazioni esistenti tra sostanza differenziata e sostanza indifferenziata. 3. Caratteri dei nuclei.

1. *Caratteri degli articoli.*

I dischi Q sono i soli articoli accessibili all'osservazione.

La stria Z. per essere più sottile di questi, e per trovarsi in un piano superiore od inferiore a questi, non si presenta che come un alone più o meno colorato attorno ai dischi Q.

Ciò conferma che la stria Z non solo è trasversale alla fibra, ma mantiene sempre immutato questo suo orientamento nello spazio.

I dischi chiari I, per le stesse ragioni citate per la stria Z, non sono osservabili.

La stria di Hensen richiama talvolta la nostra attenzione negli articoli in posizione diastolica, non è osservabile negli articoli in sistole. La sua sorte dunque segue i dischi Q e ne dipende.

I dischi Q, mentre nelle sezioni longitudinali presentano la forma di rette diversamente orientate nello spazio a seconda che sono in fase sistolica o diastolica ; nelle sezioni trasversali invece e negli elementi in posizione diastolica, offrono l'aspetto di punti a sezione rotonda o poligonale, nelle sezioni di tre quarti di bacilli più o meno grossi e lunghi, ma sempre diritti ; negli elementi in posizione sistolica poi sono come bandellette o linee più o meno ricurve e sempre trasversali alla fibra; nelle sezioni di passaggio di puntini più o meno grossi, rotondi o quadrangolari.

Questo aspetto si mantiene inalterato nelle linee generali qualunque sia il farmaco che agisce sulla fibra, varia solo la grossezza dei dischi Q, l'affinità per il colore, la forma.

Tutti i fasci, siano in sistole che in diastole o misti, constano di miofibrille aggruppate o attorcigliate.Ora sono aggruppamenti ovalari, ora rotondi, oppure sono attorcigliamenti a spire più o meno lunghe ed aperte.

La disposizione dei dischi Q in serie, aperte nella diastole, strette nella sistole, è un fatto che si verifica costantemente, e fa pensare che i rapporti tra fibra e fibra siano più importanti di quello che non sembri a prima vista ed abbiano uno scopo ben definito e sfruttino proprietà, simili a quelle che noi utilizziamo nella costruzione delle corde, non solo di adesione e coesione, ma di regolarizzazione e controbilanciamento di forze.

Caratteri del sarcoplasma.

Le sezioni trasversali sono quelle che meglio si prestano e permettono lo studio della sostanza sarcoplasmatica.

Essa è più abbondante nelle miofibrille in diastole, meno in quelle in sistole. Questo criterio ci è fornito dalla disposizione e dalle serie dei dischi Q, le misurazioni dirette non essendo possibili per la grandissima picciolezza degli oggetti osservati.

Ogni miofibrilla pare abbia la sua porzione di sarcoplasma.

I granuli e le zolle infatti di sostanza cromatica Q e Z che si liberano nel sarcoplasma sotto l'azione di alcuni farmaci, seguono il decorso

delle serie dei dischi Q e, dove sono molto grossi, i dischi Q sono più distanziati.

Sotto l'azione dei glicosidi cardiocinetici il sarcoplasma subisce modificazioni che sembrano dipendere dalle alterazioni determinate negli articoli da questi farmaci, sotto l'azione degli alcaloidi invece le modificazioni del sarcoplasma sembrano dipendere più che altro dalla sostanza cromatica Q e Z che si è svuotata in esso. Nel primo caso infatti i dischi Q subiscono grandi modificazioni nella loro forma e diventano più o meno grossi o sottili, nel secondo caso invece la loro forma è modificata di poco.

2. *Caratteri dei rapporti tra sostanza differenziata e sostanza indifferenziata.*

Dall'insieme delle descrizioni dei reperti istologici risulterebbe un rapporto di funzione tra posizione longitudinale o trasversale arcuata dei dischi Q e sostanza sarcoplasmatica.

Questo rapporto non risalta però dallo studio di una sola miofibrilla.

Il paragone della grandezza del disco Q rispetto a quella del sarcoplasma che lo circonda non è possibile data l'enorme piccolezza di entrambi.

La veduta di insieme invece che offrono i fasci in sistole rispetto a quelli in diastole ci porta ad ammettere che questo rapporto deve esistere.

Le minime differenze che si hanno in ogni miofibrilla, sommandosi insieme danno ai fasci in diastole un aspetto chiaro, ai fasci in sistole un aspetto cupo. Nei primi le serie dei dischi sono più aperte, i dischi più distanziati, nei secondi le serie sono strette, i dischi accollati tra loro.

Alle figure chiare dei fasci corrispondono articoli in posizione longitudinale e sarcoplasma abbondante, a figure più colorate corrispondono articoli in posizione trasversale e sarcoplasma scarso.

Questo rapporto è più evidente nelle miofibrille sotto l'azione degli alcaloidi studiati, meno chiaro, ma sempre evidente, quando sulle miofibrille hanno agito i glicosidi.

Nel primo caso pare più interessato il sarcoplasma e la sostanza cromatica Q e Z, meno i dischi Q che mantengono quasi inalterata la loro forma o di poco modificata, nel secondo caso invece i dischi Q, oltre a subire alterazioni della sostanza cromatica Q, subiscono anche modificazioni intense nella forma : Essi possono rigonfiarsi al punto da occupare tutta la casa del Krause (diastole della digitale) ecc Comunque in un caso e nell'altro, il rapporto tra sarcoplasma e posizione degli articoli Q si mantiene sempre manifesto e non differisce che per grado diverso.

3. *Caratteri dei nuclei.*

Nelle linee generali i nuclei presentano sezione piccola, margini

grinzi, nei fasci in diastole. Visti di tre quarti poi sono lunghi e affusolati. Nei fasci in sistole sono piuttosto tozzi, ovalari, o rotondeggianti, con margini circolari.

Questi caratteri non sono assoluti, ma degradano gli uni verso gli altri a seconda che si tratta di fasci in sistole o di fasci in diastole o di fasci misti, anzi, spesse volte, data la grande promiscuità dei fasci in posizione differente, si possono trovare vicini nuclei a caratteri opposti.

Considerazioni.

Anzitutto ritengo necessario richiamare l'attenzione del lettore sulla disposizione generale e sul decorso delle miofibrille nei fasci.

In altro lavoro (1 — T. III. F. 2) fatto sulle sezioni longitudinali del miocardio, no dimostrato con fotografia che una miofibrilla ha gli articoli parte in posizione diastolica parte in posizione sistolica. In altre parole se un estremo della fibra è in diastole, l'altro è in sistole, se le due estremità sono in sistole la parte centrale è in diastole e viceversa.

Dallo studio delle sezioni trasverse in serie risultano a carico delle miofibrille altri fatti che riassumo in appresso.

Tanto i fasci in sistole che i fasci in diastole hanno le miofibrille disposte a volute circolari, ovalari, ecc, solo che nel primo caso queste volute sono avvicinate tra loro e strette, nel secondo caso sono distanziate e larghe

Non basta. Mentre i fasci in diastole hanno le miofibrille più o meno lunghe e diritte, anzi sotto l'azione della pilocarpina e nicotina nelle sezioni longitudinali sono addirittura disposte sopra un piano, i fasci in sistole invece sono sempre colle miofibrille più o meno ondulate a curve talvolta strettissime. Questa parte ondulata non è mai al punto di inserzione della miofibrilla, ma sempre ad una certa distanza.

Nel groviglio di fasci che costituiscono il miocardio le miofibrille dunque non sono disposte a casaccio, ma hanno una disposizione tipica che noi possiamo interpretare sino ad un certo punto nelle linee generali, riportando i fatti osservati a fenomeni da noi conosciuti e sfruttati praticamente.

L'attorcigliamento delle miofibrille richiama alla mente il principio della corda. La fune è possibile in quanto le fibre attorcigliandosi si sostengono a vicenda.

Potrebbe darsi che nel miocardio le cose decorressero nello stesso modo.

D'altro canto io non saprei trovare altra spiegazione logica sulla disposizione delle miofibrille nei fasci quale ci è rivelata dall'osservazione microscopica.

Se cosi stessero le cose, allora le miofibrille oltre sostenersi trailoro negli sforzi di contrazione e nel rilasciamento, troverebbero

nello stesso principio l'*ubi consistam*, cioè il punto di appoggio necessario per potersi contrarre e rilasciare, e, dall'antagonismo delle porzioni di miofibrille che entrano in contrazione o si rilasciano, risulterebbe l'allargamento o il ristringimento della cavità del miocardio.

Tutto quanto ho sinora esposto sotto forma di ipotesi è logico e possibile, ma non è dimostrato perchè si basa sulla interpretazione, nel solo modo razionale che mi è sembrato possibile, della disposizione nello spazio delle miofibrille quale appare a noi dalle sezioni longitudinali e trasversali in serie.

Sinora purtroppo dobbiamo limtarci alla osservazione, l'esperienza non è possibile.

Supponiamo che le cose decorrano in tal modo, e consideriamo gli altri problemi che si presentano alla nostra indagine.

Perchè le fibre in diastole, quelle cioè che sono rilasciate, sono lunghe e diritte, anzi sotto certi farmaci addirittura risolvibili in linee rette poggianti sopra un piano ((2) T. I, F. I), mentre le fibre in sistole sono più o meno retratte ed ondulate?

Perchè le figure dei fasci in diastole sono più chiare, coi dischi Q più distanziati, con sostanza sarcoplasmatica più abbondante, mentre le figure dei fasci in sistole sono più colorate, coi dischi Q riavvicinati, con sostanza sarcoplasmatica scarsa?

Rispondere esaurientemente a queste domande non mi pare attualmente possibile. Constato per ora il fatto senza darne alcuna interpretazione.

Le ipotesi che potrei avanzare, non essendo basate su alcuna prova sperimentale, avrebbero semplicemente valore di una opinione personale.

E' presumibile però, con molta probabilità di certezza, che le diverse figure che ci presentano i fasci di miofibrille, a seconda che si trovano in sistole o in diastole, debbano essere l'espressione del principio sul quale si basa il meccanismo di rilasciamento e di contrazione della miofibrilla.

Lo studio, in sezioni longitudinali, delle miofibrille sotto i diversi stadi di attività ha portato gli AA. ad ammettere che i dischi Q sono longitudinali alla fibra nella posizione di rilasciamento, trasversali nella posizione di contrazione.

Dallo studio delle sezioni trasversali di miocardio sotto l'azione di certi glicosidi cardiocinetici e di certi alcaloidi, posso non solo confermare questa concezione per quanto riguarda la disposizione dei dischi Q nella diastole e nella sistole, ma posso aggiungere che i dischi Q in fase sistolica presentano sezione più o meno arcuata.

Dallo studio poi delle sezioni sia longitudinali che trasversali dei cuori sotto l'azione della pilocarpina o della nicotina resta confermato che il punto di passaggio, tra la posizione sistolica e la diastolica dei dischi Q, è costituito da 4 puntini che all'osservazione accurata, si

vedono comunicare due a due, senza che sia possibile precisare se un dato puntino comunica col puntino laterale o coll'inferiore.

In complesso dunque possiamo per ora ammettere che i dischi Q presentano la figura di una corta bandelletta disposta longitudinalmente alla fibra nella fase diastolica, la quale per una disposizione e costituzione sua particolare assumerebbe la posizione sistolica trasversale arcuata alla fibra passando attraverso una fase di passaggio che si rivela alla nostra osservazione come 4 puntini comunicanti due a due.

L'osservazione non ci permette altro.

Molte ipotesi sono possibili per spiegarci questi passaggi, ma ogni ragionamento, sia pure il più razionale, se non è sussidiato dall'esperimento pratico, è sempre ipotetico.

Mi riservo perciò di ritornare su questo argomento in una nota successiva.

A questi diversi orientamenti nello spazio corrisponde una maggiore o minore presenza di sarcoplasma nella miofibrilla. Questo fenomeno, come ho già detto, non è rilevabile direttamente per l'enorme picciolezza degli oggetti in osservazione, ma si deduce dal complesso dell'aspetto dei fasci.

E' un rapporto di funzione tra posizione nello spazio dei dischi Q e sostanza sarcoplasmatica?

O l'aumento e la diminuzione del sarcoplasma è in dipendenza dei dischi Q in quanto che questi si svuotano o assorbono qualche cosa dal sarcoplasma durante i loro stadi funzionali?

Dal complesso delle osservazioni risulta solo che sotto l'azione di certi farmaci, sostanza cromatica Q e Z si può liberare nel sarcoplasma. Questo fenomeno però si osserva tanto nella fase diastolica che sistolica, sebbene in grado diverso.

Nulla in verità si presenta alla nostra osservazione che possa autorizzarci a ritenere che i dischi Q, durante la funzione, prendano qualche cosa dal sarcoplasma.

E' probabile che ciò avvenga a nostra insaputa perchè, essendo i dischi immersi nel sarcoplasma, è logico supporre, come del resto lo hanno provato le esperienze di HOLGREM, che gli elementi nutritizii gli debbono pervenire attraverso questo mezzo.

La stria Z mantiene sempre la posizione trasversale alla fibra e conferma con questo suo comportamento, l'ipotesi della unità della casa muscolare.

I nuclei presentano sezione diversa a secondo che la fibra si trova in posizione sistolica o diastolica.

Non sarebbe improbabile che ciò dipendesse, oltre che da uno stadio funzionale diverso, anche dal fatto che essendo essi posti per lo più in mezzo ai fasci delle miofibrille, risentissero passivamente l'azione dei diversi stadi funzionali dei fasci.

Conclusioni.

Dal complesso dello studio delle sezioni trasversali di miocardio sotto l'azione di alcuni glicosidi cardiocinetici e di alcuni alcaloidi si può dedurre:

1. Tanto i fasci in sistole che i fasci in diastole hanno le miofibrille dispote a volute circolari, ovalari, elissoidali, ecc, solo che nel primo caso queste volute sono riavvicinate tra loro e strette, nel secondo caso sono distanziate e larghe.

2. L'attorcigliarsi delle miofibrille ci porta ad ammettere che esse con quella determinata disposizione, sfruttando il principio della corda, si sostengano a vicenda e trovino l'appoggio reciproco necessario per potersi contrarre e rilasciare e determinare l'allargamento e il ristringimento della cavità del miocardio.

3. Lo studio delle sezioni trasversali non solo conferma l'opinione degli AA. che i dischi Q abbiano la forma di bandellette longitudinali alla fibra nella diastole, trasversale nella sistole, ma ci dice che nella posizione sistolica i dischi Q hanno sezione più o meno arcuata.

4. Nelle sezioni trasversali di cuori in diastole, specie sotto l'azione della pilocarpina o nicotina, si possono osservare numerosissime le figure delle case muscolari in fase di passaggio coi dischi Q osservabili sotto forma di 4 puntini.

5. La stria Z mantiene immutata la sua posizione trasversale alla fibra e conferma l'ipotesi dell'unità della casa muscolare.

6. Nelle fibre in diastole il sarcoplasma appare più abbondante che non sia nelle fibre in sistole. Questo fatto non è rivelabile direttamente dallo studio delle singole miofibrille per la grande piccolezza degli oggetti osservati, ma si deduce in modo chiaro dall'aspetto dei fasci.

7. I nuclei presentano sezione diversa a seconda che si trovano tra fasci in posizione sistolica o diastolica.

BIBLIOGRAFIA.

1. L. Tocco-Tocco. Modificazioni strutturali determinate dai cardiocinetici sugli elementi delle miofibrille. *Arch. Inter. de Pharm. et de Thér.* Vol. XXVII, pag. 415.

2. L. Tocco-Tocco. Sulle fini modificazioni che si osservano nelle miofibrille sotto l'azione dell'atropina, della pilocarpina e della nicotina. *Arch. Inter. de Pharm. et de Thér.* Vol. XXVIII, pag. 265.

Non riporto la bibliografia che ha attinenza con queste ricerche perchè si può trovare elencata parte nella nota (1), parte a pag. 678 del bel libro:

3. M. Heidenhain. *Plasma und Zelle.* V. II.

R° ISTITUTO DI STUDI SUPERIORI DI FIRENZE.

ISTITUTO DI FARMACOLOGIA E TOSSICOLOGIA

DIRETTO DAL PROF. G. CORONEDI.

SUL VALORE DELLA REAZIONE BIOLOGICA PER L'IDENTIFICAZIONE DELL' ACONITINA

PER

NICCOLINI DOTT. P.-M. e PEZCOLLER DOTT. A. (1)
(Assistente) (già Allievo interno)

Poiché da qualche tempo in questo Istituto Farmacologico, sono in corso numerose ed estese ricerche chimico-tossicologiche e biologiche intorno all' aconitina ed agli altri alcaloidi dell' aconito, per consiglio e sotto la direzione del Prof. CORONEDI abbiamo intrapreso la serie sistematica di ricerche sperimentali, che formano argomento della presente nota, destinata ad avvalorare e circoscrivere questo mezzo diagnostico di così squisita importanza nel campo della tossicologia, quale è per molti veleni la reazione biologica.

Per quanto non ci occupiamo in questo lavoro di ciò che hà maggiore attinenza con la parte chimica dell' argomento, e che sarà oggetto di altre pubblicazioni di questo Istituto, pure, per l'interesse farmacologico e tossicologico che presentano, dobbiamo fermarci sopra a due punti essenziali, e cioè : la straordinaria variabilità dei prodotti che circolano in commercio sotto il nome di aconitina, e l'altrettanto notevole instabilità o piuttosto labilità dell'alcaloide di fronte ai trattamenti chimici che si impiegano per la sua estrazione, così dalla pianta, come dagli organi di soggetti avvelenati. Su questi due punti, benchè in alcune autorevoli opere recenti si sia richiamata l'attenzione, non sarà mai troppo riflettere e sperimentare, a fine di evitare grossolani e perniciosi errori, nei quali sarebbe facilissimo, anzi direi quasi naturale, incorrere, così rispetto alla pratica clinico-terapeutica, come a quella medico-legale, o fidandosi con deplorevole leggerezza di norme posologiche non adatte ad ogni prodotto reperibile sul mercato,

(1) Il piano del lavoro, la esecuzione delle esperienze e l'esposizione dei resultati sono del Dr P. M. NICCOLINI ; sperimentalmente ha collaborato il Dr A. PEZCOLLER utilizzando parte del materiale per la tesi di laurea.

o di reazioni assai discutibili ed incerte, non rispondenti all'alcaloide di cui si va in cerca. D'altra parte i due punti di cui si è fatto cenno, sono così strettamente collegati tra loro, da rendersi ragionevole il trattarne insieme e proprio sino da ora, salvo a tornarvi sopra a momento opportuno nel seguito della memoria, la quale ha preso origine in fondo dai punti stessi.

Basta aprire un libro qualunque di Farmacologia e di Terapia per constatare la confusione babelica e deplorevole che esiste circa alle aconitine commerciali di varia provenienza, all'attività tossica delle medesime ed alla relativa posologia: afferma il GADAMER (1) che le aconitine derivanti dalla stessa specie di aconito (A. Napellus), reperibili in farmacia rispettivamente colle qualifiche di *francese, svizzera, tedesca*, posseggono azioni quantitativamente assai diverse l'una dall'altra. HUSEMANN (2), a proposito di dosi letali, rileva quanto segue: *aconitina Petit* 0.003-0.0035; *Aconitina Tromsdorff* 0.045; *aconitina Merck* 0.48 !! E crederemmo superfluo insistere su questo lato della questione, la quale basta a render conto della frequenza di avvelenamenti accidentali, operati da prodotti farmaceutici a torto ritenuti identici e dosati con la stessa misura: informi il classico quanto doloroso caso del Dr. MEYER (riferito da BINZ) (3), che rimase vittima di un'autoesperimento fatto per convincere che un prodotto francese doveva equivalere a uno tedesco di provata tolleranza entro un certo limite di dose ! Sarebbe raccomandabile, quindi, secondo un savio suggerimento, che sparissero dalla circolazione le diverse marche commerciali, per far posto ad un prodotto unico « *l'aconitina pura cristallizzata* »; ma, considerando che di essa come medicamento non sarebbe gran danno fare anche a meno, preferiremmo senz'altro venisse esclusa dalla classe dei rimedî ufficiali di farmacia, e perciò deploriamo che le nostre Farmacopee, civile e militare, diano sempre ospitalità tanto all'alcaloide quanto alla droga, perchè eziandio le preparazioni officinali galeniche di questa, in pratica, riescono altrettanto pericolose.

I dati esposti dipendono non solo dalla circostanza che talora per l'estrazione invece dell'A. Napellus vengono impiegati altri aconiti (*ferox*, specialmente noto nelle Indie col nome di *bish* o veleno per antonomasia, più ricco di pseudoaconitina, forse non a torto giudicata come la sostanza più venefica che si conosca) ma anche, ed anzi piuttosto, dai metodi di preparazione usati nelle fabbriche industriali per l'isolamento dell'aconitina. In tali operazioni, come giustamente fa osservare GADAMER, tra gli altri chimici, mai abbastanza fu considerata la facile decomposizione degli alcaloidi aconitici, ond'è che spesso si ottennero non le singole basi, ma una miscela delle medesime con i prodotti della loro decomposizione; i dati sopra esposti costituiscono la miglior prova di ciò.

Conchiudendo: l'equivalente tossico delle aconitine commerciali

e delle preparazioni galeniche relative non è sicuramente determinabile, perchè una parte ora piccola ora grande dell'alcaloide principale rimane trasformata in prodotti di natura basica meno venefici della sostanza madre. La quale constatazione di fatto ha riscontro con un'altra pertinente al campo chimico-tossicologico, vale a dire che nei tentativi di ricuperare l'alcaloide a questo fine, esso si altera, ed i prodotti che ne risultano sono dotati di assai esigua tossicità (KOBERT) (4) : circostanza confermata anche da GADAMER, il quale, in base alla straordinaria labilità dell'aconitina, ed al dato che i prodotti derivati sono pressochè innocui, nega anche alla prova fisiologica il valore come mezzo attendibile di identificazione del veleno.

Se l'aconitina vien riscaldata con acqua, e sopra tutto poi in presenza di un acido minerale o di una base, si scompone rapidamente dando origine ad acido acetico ad a picroaconitina da prima, e, in seguito, acido benzoico ed aconina : questa e la picroaconitina riscontransi spesso mescolate con l'aconitina commerciale, e, a causa della loro scarsissima tossicità, attenuano più o meno sensibilmente la tossicità di quest'ultima ; la quale è dunque un alcaloide di labilità estrema, suscettibile di alterarsi nei processi di estrazione dalla droga e dai visceri di soggetti avvelenati, a meno che — come sarà meglio esposto nelle note che più strettamente si riferiscono alla parte chimica — non si proceda con metodo appropriato e con particolari cautele, impiegando in modo esclusivo acidi organici, lavorando in mezzo di tenue acidità e facendo moderatissimo e discontinuo uso del calore. Inoltre, la labilità della base spiega la difficoltà ed il rischio in cui incorriamo per purificare i residui d'estrazione dagli organi : dal che ne deriva l'eventualità, spesso inevitabile, di non acquistare la tranquillità di giudizio richiesta per distinguerla da ptomaine presentanti reazioni, se non identiche, similari, mentre il pericolo è tanto maggiore in quanto, come dirò tra breve, la prova chimica dell'aconitina appare sempre fondata su saggi troppo incerti per meritare confidenza.

Le considerazioni esposte rendono conto del discredito, in cui presso gli stessi cultori della chimica è caduta questa prova in materia di tossicologia dell'aconitina. In qualche guida pratica non si parla nemmeno dell'argomento ; SCHMIDT e GRÄFE (5), nel recente volume su gli Alcaloidi della Collezione Abderhalden, dedicano appena poche righe al medesimo, e — senza moltiplicare le citazioni — cito le testuali parole di GADAMER, che scrive : *che le prove eseguite su un cadavere non fresco diano un risultato positivo non posso crederlo non ostante l'esistenza di giudizi contrari.* — Effettivamente il caso favorevole è rappresentato solo dalla ricerca nel contenuto gastrico di residui della droga e dell'alcaloide.

La soluzione di aconitina libera reagisce debolmente alcalina ; tuttavia dà sali ben cristallizzati. *Il bromidrato* è cristalizzato e solubile ; il *nitrato* cristalizzato e inalterabile.

L'aconitina pura si scioglie nell'acido solforico concentrato e nell'acido nitrico senza colorarsi.

Trattata con acido fosforico, facendo evaporare lentamente, o non si colora, o prende una leggera tinta rosea.

Se invece l'aconitina è impura, coll'acido solforico si colora prima in giallo, poi in bruno, e poi in rosso violetto; evaporata a bagno maria con acido fosforico officinale, prende una tinta violetta intensa.

Noi abbiamo eseguito su questa traccia, indicata da GUARESCHI(6), parecchie prove con campioni di aconitina di varia provenienza, arrivando a constatare che le affermazioni enunciate corrispondono a verità; sperimentando con prodotto puro cristalizzato — che dobbiamo alla cortesia della Casa Hoffmann La Rôche — abbiamo ottenuto costantemente risultati negativi: i risultati positivi si osservano con prodotti meno puri. Dopo ciò sarebbe superfluo insistere a dimostrare la mancanza di valore di tali saggi positivi assunti come criterî di identificazione, poichè nel caso positivo non trattasi di reazioni dell'alcaloide ma di impurezze del medesimo, variabili da caso a caso.

Parte sperimentale.

a) RICERCHE CHIMICHE.

Crediamo opportuno di accennare in breve a queste ricerche, in quanto possono concorrere a determinare in modo assoluto e relativo il valore della prova farmacologica in rapporto alla identificazione della aconitina nel caso in cui l'alcaloide, di azione eroica tra i veleni più potenti, venga propinato a dose non molto superiore al limite posologico medio mortale, impiegando un prodotto di accertata purezza, ciò che poteva quindi servirci come termine di confronto, o termine tipo, tanto per le reazioni chimiche che accenneremo di passaggio, quanto per le reazioni biologiche.

Come animale d'esperienza abbiamo scelto il cane, sembrandoci il soggetto più adatto dal punto di vista tossicologico sperimentale, e come prodotto è stata scelta l'aconitina cristallizzata della Casa Hoffmann La Rôche, rispondente a tutti i caratteri richiesti dal caso.

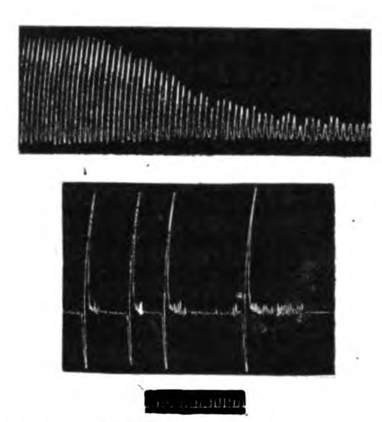
Vedremo più oltre che effettivamente non mancano nella letteratura studî concernenti il problema sopra indicato; ma tali studî dal punto di vista sperimentale non possono, ed anzi non debbono andare esenti da critica. Riservandoci di tornare in seguito, a momento più propizio, su tale lato della questione, ci limitiamo a far rilevare sino da ora, innanzi tutto, che in tali studî l'alcaloide veniva, per la identificazione, ricuperato da organi, a cui era stato mescolato in vitro, condizione sperimentale indiscutibilmente troppo lontana dalla

realtà tossicologica clinica e medico-legale, e troppo diversa dalla nostra, a questa più vicina ; poi la ricerca analitica dal lato chimico è stata praticata con qualche saggio meritevole di discussione, o per meglio dire, insufficente allo scopo, mentre per la prova farmacologica è stato tralasciato l'impiego del metodo grafico, che concordemente dai più competenti in materia viene raccomandato, in quanto esso solo permette un sicuro apprezzamento del succedersi di una serie di fasi fenomenologiche fugaci ed estremamente delicate, quali con facilità sfuggono all' osservazione diretta, o almeno non sono con questa suscettibili di esatta valutazione.

Oltre a ciò abbiamo voluto indagare l'eventuale influenza del processo putrefattivo sul presente ordine di ricerche analitiche, mettendoci — come diremo tra breve — nelle condizioni più adatte per semplificare la complessità del quesito, escludendo ogni altra circostanza che potesse turbare le constatazioni dei fatti.

Per le esperienze ha servito un cane adulto, sano, del peso di 15 Kgr., ucciso, nel dicembre 1921, con due iniezioni ipodermiche successive di gr. 0,002 di tartrato di aconitina pura (Hoffmann La Rôche), come dimostra il quadro fenomenologico che esponiamo in riassunto, desumendolo dalle grafiche registrazioni eseguite durante l'esperimento, e che corrediamo anche di acuni tratti assai caratteristici del tracciato respiratorio :

	Pressione media all' art. femorale	Ampiezza media delle pulsazioni cardiache	Frequenza respirat. media al minuto	Ampiezza media del tracc. respiratorio.
Normale :	mm.Hg.128	mm. 1	n° 50	mm. 37
Eccitazione del vago-simpatico cervicale d. con corr. ind.; dist. mm. 100; per 6 m'' :	22	impercett.	180	18
Poco dopo si hanno i seguenti dati normali :	125	1	55	35
1a iniez. di gr. 0,002 di sostanza ; dopo 1 m' : . . .	125	1	48	5 (!)
Si ripete la stimolazione del vago c. s. :	61	impercett.	lievissime	ondulazioni
Dopo circa 20 m' :	86	6 (!)	5 (!)	50 (!)
Stimolazione del vago c. s. :		nessuna	risposta	
2a iniez. di gr. 0,002 ; dopo circa 40 m' :	123	6	2	55
Pochi minuti dopo avviene la morte.				



In alto : modificazione del respiro immediatamente dopo la prima iniezione.

In basso : il tracciato respiratorio dopo circa 20 m' ; si osservano le pulsazioni cardio-pneumoniche.

Tempo : segna i secondi (Riduzione a ½).

Notiamo di sfuggita la paralisi del vago sopra dimostrata, la paralisi dei centri respiratori bulbari, che abbiamo rilevato con altra esperienza, producendo l'asfissia nel colombo aconitinizzato, fatti paralitici che divengono causa di morte sollecita quando ancora il cuore, in ottimo stato, può eseguire delle contrazioni molto energiche, quali risultano dalla colonna della ampiezza, e quali si possono anche intravedere nel secondo tracciato del respiro come ondulazioni cardio-pneumoniche.

Appena avvenuta la morte dell' animale in seguito a questo quadro fenomenologico aconitinico acuto tipico, decorso nelle spazio di poco meno di un' ora, si eseguì l'autopsia, prelevando il seguente materiale destinato ad essere sottoposto a ricerca tossicologica : *stomaco e contenuto — intestino e contenuto — rene e vescica urinaria — fegato e cisti fellea — cuore e sangue — polmoni.*

Ciascuno di questi materiali cadaverici venne suddiviso in due parti approssimativamente eguali, ad una di queste venne subito aggiunto alcool a 95° in quantità sufficiente per assicurare la conservazione. L'altra porzione venne abbandonata a sé in presenza dell' aria, facendo in modo che il tappo del vaso non chiudesse ermeticamente. Questa esposizione all' aria ha durato dal 10 dicembre 1921 al 12 gennaio 1922, con temperatura ambiente media di circa 6° C.

Trascorso tale periodo di tempo, si sono iniziate le indagini chimico-analitiche, di cui non riferiamo che in riassunto i resultati dei procedimenti, in quanto questi possono servirci a modificare a seconda del caso, il valore delle ricerche biologiche, che sono l'oggetto precipuo della presente nota, come già abbiamo premesso. I pezzi anatomici, di cui ci siamo dunque serviti, sono stati : intestino, fegato, rene, e polmoni, rispettivamente putrefatti e conservati in alcool. Ciascuna di queste porzioni (dopo aggiunta di alcool a 95°, ed acidificazione netta mediante soluzione di acido tartarico al 10 %) si è tenuta per circa 20 ore a b. m. usando la tecnica consueta del metodo generale di estrazione di STAS-OTTO : in qualche caso abbiamo voluto operare anche a temperatura alquanto inferiore, cioè a circa 24°, prolungando piuttosto la durata del riscaldamento continuo per dieci giorni. Sulle porzioni di materiale trattate con questa ultima modificazione indicata — che furono precisamente parte dell' intestino conservato in alcool, parte dell' intestino putrefatto, parte del fegato putrefatto — proseguimmo poi col metodo ricordato fino alle ultime purificazioni,

ed eseguimmo infine i singoli estratti eterei e cloroformici, rispettivamente da soluzione acquosa acida per acido tartarico, alcalina per bicarbonato sodico, e alcalina per idrato sodico.

Tenuto conto della esigua quantità del residuo e della estrema labilità dell'alcaloide, di cui andavamo in cerca, di fronte ai trattamenti chimici, abbiamo rinunziato ad una purificazione successiva dei residui, tanto più che dopo filtrazione le soluzioni acquose sopra nominate apparivano limpidissime, quasi del tutto incolore, e adatte ai saggi a cui ci proponevamo di sottoporle : esponiamo in riassunto i resultati ottenuti dalle prove chimiche, rimandando ai lavori di CORONEDI e MANCINI per quanto si riferisce alla tecnica delle medesime.

Reazioni generali degli alcoloidi :

1° *Reattivo di* MAYER :	reperto negativo sul 100 % dei campioni ;
2° *Soluzione iodo-iodurata* :	» » » » » »

Reazioni speciali per l'aconitina :

3° *Prova di* TRAPP :	reperto positivo » 13 % » »
4° *Prova di* ALVAREZ (7) :	come sopra, sugli stessi campioni ;
5° *Prova di* JÜRGENS :	reperto negativo sul 100 % dei campioni ;

Reazioni per le ptomaine :

6° *Prova di* BROUARDEL-BOUTMY (V. anche 8) : reperto positivo sul 34 % dei campioni, di cui 13 sugli stessi citati ai numeri 3° e 4°.

Poche parole di commento basteranno a mettere in chiaro il valore, per lo meno assai scarso, di tali resultati chimico-analitici.

I reattivi generali (Mayer, sol. iodo-iodurata) che sono pure eccellenti per la sperimentata attendibilità hanno fallito interamente allo scopo di fronte all'eccessiva esiguità delle tracce di aconitina da svelare e, possiamo aggiungere, anche delle basi cadaveriche eventualmente in causa.

Il saggio dell'acido fosfomolibdico — ciò che non può recar meraviglia quando si consideri che, secondo l'auterevole parere di DRAGENDORFF (9), tale reattivo occupa il primo posto in ordine al limite di sensibilità di fronte all'aconitina — ha fornito qualche risultato positivo. Occorre comunque tener conto della circostanza che lo stesso reattivo precipita con tutti gli alcaloidi, con la maggior parte dei composti ammonici e con ptomaine (BRIEGER) (V. in 1). La prova di queste d'altra parte è riuscita positiva su gli stessi campioni che nello stesso senso hanno corrisposto al saggio di TRAPP (acido fosfomolibdico-ammoniaca). Questo che, nel caso speciale nostro, sarebbe attendibile trattandosi di aconitina, perde dunque credito, piuttosto che acquistarne, in quanto non è possibile escludere, che alcaloidi cadaverici si comportino allo stesso modo ; solo nei 21 campioni rimanenti è lecito affermare l'assenza di aconitina non dando questi la reazione ptomainica, come abbiamo sopra accennato.

Identici rilievi possono e debbono anzi farsi rispetto alla prova di ALVAREZ, che qualche ptomaina è lecito ammettere abbia a comune con l'alcoloide vegetale in questione.

La prova di JÜRGENS, essendo una prova cristallografica, richiede la purezza assoluta del prodotto per aver luogo, onde è ovvio che nel nostro caso doveva essere regolarmente negativa.

b) RICERCHE FARMACOLOGICHE.

DRAGENDORFF — il grande maestro di color che sanno nel campo tossicologico — dopo aver con ampiezza e lucidità senza pari trattato il lato chimico della questione che concerne la ricerca chimico-legale dell'aconitina, conchiude con questa testuale raccoman-

dazione : *si dovrà sempre ricorrere all'esperimento fisiologico,* su cui si intrattiene citando, fra le altre, le classiche osservazioni relative di SCHROFF. E tutti gli Autori, che si sono occupati dell'argomento — proprio in prima linea i Chimici — non hanno saputo far meglio che ripetere lo stesso consiglio, come per trovare un punto d'appoggio solido ai barcollanti dati forniti dall'indagine analitica. Effettivamente, scegliendo per la prova fisiologica l'animale più adatto al fine, cioè la rana, e circoscrivendo l'esame alla funzione del cuore, noi possiamo procurarci un mezzo d'indagine, che se conduce ad un risultato positivo, concede all'osservatore quella tranquillità di coscienza, che — a proposito del veleno in questione — nessun altro espediente analitico è in grado di accordare, così nel senso qualitativo come in quello relativamente quantitativo, vale a dire che il saggio biologico offre, insieme con la sicurezza, la massima sensibilità.

Anche in parecchi libri di Farmacologia d'uso scolastico comune, ma specialmente in pubblicazioni di carattere speciale e monografico, chi ne avesse bisogno avrebbe la possibilità di leggere descrizioni accurate e minuziose dei caratteri e del decorso della fenomenologia cardiaca sotto l'influsso dell'aconitina ; e tra breve ci fermeremo su questo punto. Tuttavia sentiamo il dovere di esortare chiunque volesse occuparsi della questione, non solo a leggere, ma anche, ed anzi sopra tutto, a provare da sé, prendendo come tipo un campione di aconitina pura, su la traccia indicata dalle opere di maggior credito in materia : solo così procedendo acquisterà l'esercizio che si richiede per conseguire lo scopo.

Per brevità, ci limiteremo a citare alcune notizie, che ricaviamo innanzi tutto dall'opera speciale di FÜHNER (10). Egli, dopo aver asserito che sino dosi corrispondenti a gr. 0.000001 di cloridrato di aconitina cristallizzata non rimangono senza effetto sulla rana, rileva che con una soluzione di gr. 0.00001 è possibile produrre la caratteristica azione cardiaca, di specialissima importanza per l'analisi tossicologica : preferibile a l'osservazione diretta del cuoricino messo allo scoperto è la registrazione grafica dei movimenti di esso (LABORDE e DUQUESNEL).

Nelle sue indagini intorno ai veleni cardiaci BOEHM distingueva 3 successivi stadî ; e cioè : 1. acceleramento del battito ; — 2. crampo cardiaco ; — 3. arresto.

Secondo FÜHNER, il 2° stadio, che preferisce di chiamare del peristaltismo, e che più sicuramente è constatabile lavorando su l'organo isolato, presenterebbe il più singolare interesse come nota veramente tipica per l'intossicazione aconitica. L'aspetto moriforme del cuore, così qualificato da KOBERT, risponderebbe a tale stadio di quest'ultima. Con dosi superiori a gr. 0.00001, previa una fase di bradicardia, capita l'arresto del cuore in diastole. Con gr. 0.0001, la fase di peristaltismo appare fugacissima e ben tosto si giunge alla fine descritta.

Per ulteriori particolari, rimando a l'opera citata di FÜHNER, che in modo speciale si è occupato dell'argomento.

Questo, presso di noi, è stato diligentemente studiato da ALBANESE (11), il quale per alcuni alcaloidi vegetali — tra cui l'aconitina — si propose di determinare in senso comparativo il valore della ricerca chimica, e rispettivamente della prova fisiologica. In seguito alle sue esperienze, mentre constatò in modo sicuro il predominio assoluto di questa su quella, precisò con molta diligenza e chiarezza le note specifiche del saggio biologico sul cuore, giudicandole in pari tempo il mezzo più sicuro e più squisito per la identificazione medico-forense del veleno. L'Autore si limitò all'osservazione diretta del cuore a torace aperto : poichè dovremo più avanti occuparci alquanto della descrizione della fenomenologia da lui illustrata, tralasciamo per il momento di fermarci ulteriormente. Rileviamo piuttosto sino da ora, senza infirmare i fatti riferiti in forma riassuntiva, che, in base ad un'estesa e paziente esperienza, compiuta in questo Istituto, un fenomeno, secondo noi, del massimo interesse a tale riguardo, dagli Autori citati non sembra in vero messo in quella luce che à diritto di meritare : ciò che sorprende tanto più, in quanto esso è conoscenza relativamente vecchia e sul significato e valore del medesimo già era stato insistito. Mentre solo FÜHNER accenna appena di passaggio a l'eventualità che ad un certo momento *l'atrio pulsi con maggior forza del ventricolo*, BINZ (1888) nelle sue classiche lezioni di Farmacologia, scriveva : *Per dimostrarvi a grandi tratti le azioni che qualitativamente sono proprie alla maggior parte delle diverse sorti di aconitina, ho iniettato testè a una rana robusta gr.* 0.0065 *di cloridrato di aconitina tedesca. Il ventricolo rimasto libero fa* 45 *pulsazioni al minuto. Crescono nei seguenti* 5 *minuti a* 50, 60 *e* 70 *per poi subito scemare.* 15 *minuti dopo l'iniezione non sono più di* 30, 20 *minuti dopo non più di* 14, *e pochi minuti appresso il ventricolo si ferma in una incompiuta diastole, mentre i seni lavorano ancora.*

Quadro netto, che a noi non è mai mancato di osservare, sperimentando con dosi assai inferiori di aconitina pura cristallizzata Hoffmann La Rôche. Al contrario, come dimostreremo meglio in seguito, non costanti nè altrettanto facilmente e sicuramente apprezzabili risultano tutti gli altri fatti sopra accennati.

Se già a l'esame diretto il quadro descritto da BINZ si presenta osservabile distintamente, con il concorso del metodo grafico è possibile valutarlo in tutta la sua entità ed importanza veramente caratteristica. A tale fatto noi abbiamo attribuito il più alto valore nell'esercizio della identificazione del veleno per via biologica.

Premesse tali considerazioni, passiamo a trattare dei nostri esperimenti, commentando poi i risultati dai quali avremo nuova occasione ad ulteriori considerazioni e rilievi.

Condotte a termine le prove chimiche sopra riassunte in breve, siamo dunque passati alle prove fisiologiche, per le quali ci siamo serviti solo di rane esculente.

Si è incominciato sperimentando con i residui di quegli estratti eterei, di cui la prova chimica era stata, presumibilmente almeno, positiva per l'aconitina, ossia quelli che ci avevano dato nella prova di TRAPP il caratteristico precipitato azzurro e in quella di ALVAREZ la colorazione verde. Gli estratti in questione, sono i seguenti :

1. Intestino putrefatto : residuo dell'estratto etereo da liquido alcalinizzato con bicarbonato sodico.

2. Fegato conservato in alcool : residuo dell'estratto etereo da liquido acido per acido tartarico.

3. Fegato putrefatto : residuo dell'estratto etereo da liquido acido par acido tartarico.

4. Fegato putrefatto : residuo dell'estratto etereo da liquido alcalinizzato con bicarbonato sodico.

5. Polmoni e cuore putrefatti : residuo dell'estratto etereo da liquido alcalinizzato con idrato sodico.

Di ognuno dei 5 estratti elencati, fu lasciato evaporare spontaneamente l'etere in capsulina di vetro esposta all'aria.

Dopo ciò, si è ripreso il residuo di ogni capsula con 2 cm^3 di acqua distillata, e solo per gli estratti eterei derivanti da liquidi alcalini si aggiunse mezza goccia di una soluzione al 10 % di acido tartarico, cercando accuratamente di portare in soluzione la totalità del materiale in esame. Questo venne applicato sempre per via ipodermica. Per le ragioni esposte, regolarmente si è sperimentato con il cuore sospeso, registrando con il metodo grafico i fenomeni in atto. Ecco il risultato delle singole esperienze :

1. Rana esculenta di gr. 25 di peso corporeo. Dopo che il cuore si è alquanto regolarizzato, si registra il tracciato normale. Si inietta quindi nel sottocutaneo di una coscia 0.5 cm^3 del campione 1 (Intestino putrefatto : alcalinizzazione con bicarbonato sodico). L'animale non dà al momento dell'iniezione indizi di reazione locale.

Dopo 15 minuti dall'iniezione, si riprende il cardiogramma, che ha conservato lo stesso aspetto di prima. Allora si ripete l'iniezione con un centimetro cubico della soluzione. Poco dopo si osserva una leggerissima rarefazione delle pulsazioni cardiache. Tale rarefazione persiste anche dopo un'ora.

Dopo 1, 1/2 ora, la frequenza è ritornata quasi normale.

Dopo 6 ore, l'ampiezza delle pulsazioni è lievemente aumentata ; la contrazione auricolare è meno visibile.

Dopo 24 ore la rana vive sempre, ed il cuore pulsa perfettamente come di norma.

2. Rana esculenta del peso di 25 gr. Fatta la consueta preparazione, si esperimenta il campione N° 2 (Fegato conservato in alcool : reazione acida). Si iniettano prima 0.5 cm^3 della soluzione acquosa preparata come sopra è stato descritto :

Dopo 15 minuti dalla iniezione, si prende il tracciato, dal quale le pulsazioni risultano normali per ampiezza e frequenza. Si inietta allora 1 cm^3 di detta soluzione : anche questa volta la rana non presenta nessun fatto di irritazione, ciò che dimostra che anche questo preparato è privo di azione di contatto.

Dopo 2 ore le contrazioni cardiache sono perfettamente normali ; e tale normalità si riscontra anche sul tracciato registrato dopo 6 ore.

24 ore più tardi l'animale è vivente, ed il cuore non dà alcuna manifestazione di sofferenza.

3. Rana esculenta del peso di 25 gr. Si iniettano prima 1/2 e poi 1 cm^3 di soluto acquoso del campione N° 3 (Fegato putrefatto : reazione acida) ed abbiamo constatato che il cuore dell'animale non ha subite, nelle sue pulsazioni, modificazioni apprezzabili.

Dopo 24 ore funzionava perfettamente.

4. Si provò pure su rana esculenta il campione N° 4 (Fegato putrefatto : alca-

linizzato con bicarbonato sodico) seguendo in tutto le norme sopra riferite ed ottenendone identici risultati.

A questo punto, costatando la inattività fisiologica degli estratti singoli, nell'intento di accrescere la concentrazione del veleno che si sarebbe dovuto trovare, almeno in alcuni dei nostri estratti, si pensò di riunire i varî campioni nei varî gruppi seguenti :

1. Estratti eteri dei residui acquosi acidi per acido tartarico ottenuti dai varî organi conservati in alcool.

2. Estratti eterei dei residui acquosi acidi per acido tartarico, ottenuti dai varî organi putrefatti.

3. Estratti eterei dei residui acquosi alcalini per bicarbonato sodico, ottenuti dai varî organi conservati in alcool.

4. Estratti eterei dei residui acquosi alcalini per bicarbonato sodico dai varî organi putrefatti.

5. Estratti eterei dei residui acquosi alcalini per idrato sodico, ottenuti dai varî organi conservati in alcool.

6. Estratti eterei dei residui acquosi alcalini per idrato sodico, ottenuti dai varî organi putrefatti.

7. Estratti di tutti i visceri conservati in alcool, per l'estrazione dei quali ci eravamo serviti dell'aria calda a 50° circa (stufa), anzichè della consueta ebollizione a bagno maria.

8. Estratti di tutti i visceri putrefatti trattati come al N° 7.

Posti ognuno in una capsula di vetro, ed evaporato l'etere all'aria, il residuo di ciascun preparato viene ripreso con 2 cm^3 di acqua distillata, e, per quelli provenienti da liquidi acquosi alcalini, si aggiunge 1/2 goccia di acido tartarico al 10 %.

Ciascuna di queste soluzioni è iniettata nel sottocutaneo della coscia di una rana esculenta, preparata nel modo consueto, nella dose di 1, 1/2 cm^3 in due volte, alla distanza di un quarto d'ora fra le due iniezioni. Il tracciato si mantenne sempre perfettamente o quasi uguale al normale sia per ampiezza che per frequenza delle pulsazioni in tutti gli animali, cioè per tutte le otto singole soluzioni.

Le rane non diedero neppure il benchè minimo segno di reazione locale, escludendo quindi nel liquido azione di contatto ; e tutte indistintamente, 24 ore dopo aver subito l'iniezione, avevano il cuore che pulsava perfettamente.

* * *

ALBANESE, in una sua pubblicazione : « *Sul riconoscimento medico-legale dei veleni vegetali per mezzo delle loro reazioni fisiologiche* » parlando dell'aconitina, afferma che essa è un veleno che si presta benissimo per azioni criminose essendo straordinaria la difficoltà di constatarla ; aggiunge che si decompone facilissimamente, che coi mezzi chimici non si riesce a svelarla, e che nel cadavere la ricerca è resa ancor più difficile per la presenza di alcaloidi cadaverici, che, non sono, è vero, identici all'aconitina, ma che non si possono differenziare dalla medesima per il fatto che l'aconitina non ha reazioni speciali, mentre si trova nei visceri in minima dose e cristallizza assai difficilmente.

L'Autore pensa che solo con le prove fisiologiche si possa arrivare a riconoscere il contenuto in alcaloide di un dato materiale : « Una » goccia di una soluzione diluitissima posta sul cuore di una rana, vi » produce una serie di fenomeni che non è possibile confondere con

» quelli prodotti da altre sostanze. Immediatamente dopo che la so-
» stanza è venuta in contatto col cuore, questo comincia a pulsare con
» grandissima rapidità, e si nota un vero clownismo del cuore ; a questo
» stato, che dura pochi secondi, segue un primo stadio in cui il ventri-
» colo rimane fortemente contratto e completamente vuoto di sangue,
» gli, atrii invece pulsano con rapidità tale da non poter contare il
» numero delle pulsazioni ; di tanto in tanto si ha una diastole ventri-
» colare parziale; nel secondo stadio il ventricolo è sempre tendente alla
» sistole, il polso è irregolare, e si notano rapidissime diastoli ventrico-
» lari, che si producono alternativamente alla punta e alla base del
» ventricolo ; di tanto in tanto, ma molto raramente, interviene una
» diastole totale ; nel terzo stadio si nota peristalsi cardiaca, ma le
» diastoli dei varî segmenti del cuore non si susseguono così rapidamente
» come nel secondo stadio, e l'alternanza fra la diastole della punta e
» quella della base non è così costante, si ha piuttosto un vero movi-
» mento vermicolare ; a questo segue l'arresto diastolico, il cuore
» assume un aspetto oscuro marcatissimo e, prima che l'arresto sia
» completo, si notano delle contrazioni superficiali delle fibre cardiache
» incapaci di vuotare il ventricolo ; questo stato non è modificato
» dall'atropina. *Questo complesso di fenomeni è caratteristico e costante.* »

L'A. incominciò con la dose di 0.0005 gr. di aconitina aggiunto a 100 gr. di fegato e andò scemando fino alla dose di 0.0000005 gr., aggiungendo sempre l'alcaloide alla accennata quantità di organo ; e asserisce di aver sempre potuto dimostrare nell'estratto etereo la presenza del veleno.

Abbiamo istituito una serie di esperienze speciali per controllare le affermazioni sopra riferite. Ed eccone la descrizione riassuntiva :

1. Si applicarono sul cuore di una rana, del peso di circa 25 gr., 3 goccie di una soluzione di aconitina a 1:100.000, in presenza di traccie di acido tartarico. Questa soluzione, che era conservata in laboratorio da circa 6 mesi, presentava un intorbidamento, il quale al microscopio si rivelò constituito da abbondanti muffe.

Così procedendo avevamo messo a contatto del cuore della rana circa mgr. 0.0015 di alcaloide ; a l'osservazione diretta, non si riscontrò alcun fenomeno degno di nota.

2. Si provò poi con 3 goccie di una soluzione a 1:10.000, della stessa età della precedente, applicando così in complesso mgr. 0.015 ; anche in questo caso nulla di speciale ci fu dato constatare.

3. Fu ripetuto l'esperimento con 1 goccia di soluzione a 1:1000, dandone quindi mgr. 0.05. Anche questa soluzione era stata fatta 6 mesi prima e conteneva muffe. All'atto dell'applicazione si osservò arresto del cuore in sistole della durata di 3-5 secondi ; indi il cuore ricominciò a pulsare quasi come di norma. Dopo 1/2 ora, la diastole risultava incompleta e la sistole assumeva carattere peristaltico evidente, data la lentezza di trasmissione del movimento da l'atrio al ventricolo. Non notavasi modificazione apprezzabile della frequenza. Dopo tre ore questi fatti erano scomparsi e il cuore pulsava come di norma. Dopo 16 ore la rana era ancor viva e il cuore si manteneva in buono stato di funzionalità.

Risultò dunque che le due prime esperienze riuscirono completamente negative, quantunque nella prima noi ci fossimo tenuto a dosi

rientranti nei limiti estremi stabiliti dall'Autore; e nella seconda esperienza avessimo di molto superato questi.

Nel terzo caso abbiamo, è vero, un arresto del cuore, ma in sistole, e non è preceduto affatto da una accelerazione delle pulsazioni nè accompagnata da sistoli rapide degli atrî; mancano poi completamente tutti gli altri caratteri illustrati dall'Autore.

Nel dubbio che tali risultati negativi e discordanti da quelli di ALBANESE potessero dipendere dall'impiego di soluzioni di vecchia data e in cattivo stato di conservazione, si sono rifatti i saggi impiegando soluzioni di recente preparate: descriveremo ora le osservazioni relative.

Preparammo, quindi, una soluzione fresca di aconitina Hoffmann La Rôche a 1 . 500 impiegando la quantità strettamente necessaria di acido tartarico per discioglierla.

1. In una rana di gr 25 si mette allo scoperto il cuore, e si valuta la frequenza cardiaca ad ogni minuto: per brevità esponiamo le media.

Media delle pulsazioni al minuto prima della applicazione 37
Si applicano 2 gocce della soluzione a 1:100.000 pari a gr. 0,000001.
Media delle pulsazioni nel primo quarto d' ora 39
» » » secondo » » 39
dopo un' ora 41 pulsazioni senza modificazioni apprezzabili nella forma;
dopo un' ora e mezza nessuna modificazione;
dopo sei ore l'animale sta bene, ed il cuore pulsa regolarmente.

2. Rana di gr. 25; medesimo procedimento che al n° 1.

Media avanti l' applicazione 44
Si applicano 2 gocce di soluzione a 1:25000 pari a gr. 0,000004 media dei primi 5 m' 42
Media dei primo quarto d' ora 42
Media del secondo quarto d'ora 27
dopo un' ora e mezza 35 pulsazioni al m' con diastole incompleta;
dopo due ore, 44 pulsazioni; persiste l' incompletezza della diastole;
dopo due ore e mezza 34; diastole come sopra;
lo stesso dopo sei ore.

3. Rana di gr. 25; procedimento come sopra.

Media delle pulsazioni avanti l' applicazione 33
si applica 1 goccia di soluzione a 1:5000 pari a 0,00001 gr. di alcaloide;
media dei primi 5 m' 35
dopo tre ore si contano 18 pulsazioni al m', senza peraltro alcuna modificazione della forma di contrazione cardiaca. Poco tempo dopo la rana muore.

Non ostante le cautele indicate e il rispetto alle condizioni sperimentali determinate da ALBANESE, adoperando soluzioni recenti di aconitina cristallizzata Hoffmann La Rôche, non abbiamo potuto confermare quei dati che l'Autore qualifica come caratteristici del quadro fenomenologico cardiaco proprio dell'alcaloide in questione. Infatti le leggere accelerazioni nei primi minuti dopo l'applicazione riscontrate nella prima e terza esperienza, non corrispondono certo ad un « vero clownismo del cuore » e la rarefazione delle pulsazioni, e la incompleta diastole riscontrate nella seconda esperienza, non sono

affatto nè precedute, nè accompagnate, nè seguite dal resto della sintomatologia.

La discordanza tra i risultati nostri e quelli di ALBANESE verosimilmente potrebbe venir attribuita ad eventuale diversità dei campioni di aconitina adoperati. A tale proposito, facendo rilevare che l'A. non parla della qualità e della provenienza del prodotto da esso impiegato, richiamo l'attenzione su tale circostanza, considerando che, per unanime consenso, le varie aconitine del commercio, non solo possono differire assai sensibilmente tra loro dal lato chimico, ma anche da quello farmacologico.

* * *

Volemmo anche vedere come l'aconitina modificasse la propria azione sul cuore di rana per effetto di fattori diversi a cui venivano sottoposte le soluzioni, e per effetto semplicemente del tempo da che la soluzione era stata preparata (confr. pag. 3).

Incominciammo sperimentando con una soluzione 1 : 1000 di aconitina, sciolta in presenza di traccia di acido tartarico, soluzione che era stata preparata sei mesi prima, e che non era più limpida causa la vegetazione di muffe.

Presa una rana esculenta del peso di 23 grammi circa, messo, col solito processo, allo scoperto il cuore, lo applicammo all'apparecchio di sospensione. Eseguito il tracciato normale, iniettammo nel sottocutaneo di una coscia mezzo cm^3 della soluzione di aconitina sopradetta; dopo 15 minuti le pulsazioni cardiache erano aumentate di frequenza. Per accelerare la reazione iniettammo un altro 1/2 cm^3 di soluzione; dopo 20 minuti la prima fase era nel suo colmo, cioè la frequenza dei battiti era di gran lunga aumentata (circa il doppio). Dopo 30 minuti incominciava la fase di rarefazione. Sul tracciato preso un' ora dopo la iniezione si vede più manifesta la contrazione auricolare. Dopo un ora e 30 minuti l'auricola rendeva ancor più chiare le sue contrazioni, e la frequenza dei battiti era di molto scemata. Dopo due ore le orecchiette pulsavano sempre ritmicamente, mentre il ventricolo aveva solo qualche rara contrazione. La pulsazione auricolare era ancor presente dopo 12 ore.

A questo punto facciamo notare che la stessa soluzione 1 : 1000, mentre era fresca, aveva prodotto il quadro caratteristico usandone solo delle frazioni di cm^3, corrispondenti a pochi decimi di milligrammo di alcaloide. Inoltre la morte dell'auricola si aveva già dopo 6 ore.

Dalla esperienza descritta sopra si rileva, che la medesima soluzione data nella cospicua dose di 1 cm^3 (1 milligrammo di aconitina), non è stata capace di produrre l'arresto assoluto neppure entro 12 ore. Ci pare che tale fatto si possa solo spiegare ammettendo, che l'alcaloide in soluzione si sia parzialmente alterato, con verosimiglianza per opera delle muffe vegetanti nella medesima, così che la proporzione della parte ancora attiva era molto inferiore al titolo della soluzione.

Volemmo poi sperimentare anche con aconitina che avesse subìto l'azione del calore.

A tale scopo preparammo una soluzione di aconitina Hoffmann La Rôche 0.5 : 1000 e precisamente preso gr. 0.005 di alcaloide, vi aggiungemmo 10 cm^3 di acqua distil-

lata e 4 gocce di soluzione fresca al 10 % di acido tartarico. Tale soluzione fu divisa in 6 parti, che rispettivamente furono così trattate :

A) Soluzione di aconitina usata senza ulteriore modificazione a titolo di controllo.

B) Soluzione bollita per 10 minuti a fiamma diretta, di poi riportata con acqua al volume primiero.

C) Soluzione tenuta per mezz'ora a bagno maria bollente.

D) Soluzione tenuta per 1, 1 /4 ora a bagno maria bollente.

E) Soluzione tenuta per due ore e mezza a bagno maria bollente.

F) Soluzione tenuta per mezz'ora in autoclave alla pressione di una e mezzo atmosfera circa, cioè approssimativamente a 125 gradi.

Prima di iniettare le singole soluzioni, volemmo fare su esse le prove chimiche dell' aconitina ed eccone i resultati :

SOLUZIONI	MAYER	TRAPP	MALLANEH
Sol. 1 : 1000 di 6 mesi con muffe.	+	+ ?	+
Sol. 0.5 : 1000 boll. b. m. per 1 /2 ora.	+	— ?	+
Sol. 0.5 : 1000 boll. b. m. per 2 ore 1 /2.	+	—	+
Sol. 0.5 : 1000 in autoclave per 1 /2 ora a 1 1 /2 atm.	+	—	+

Dal presente prospetto intanto risulta, che l'aggruppamento atomico, cui si deve la reazione di TRAPP, va disgregandosi, o comunque modificandosi per il trattamento usato, mentre la porzione o le porzioni della molecola dell'aconitina, che reagiscono nella prova di MAYER ed in quella di MALLANEH (12) si dimostrano più resistenti.

Incominciammo quindi le prove fisiologiche che riportiamo dettagliatamente :

1°) Ad una rana di 25 grammi circa si iniettano 1 /4 di cm^3 (0,000125 di alcaloide) della soluzione che non aveva subito alcun trattamento. Appena fatta l'iniezione si osservano contrazioni generali dell' animale. Dopo 5 minuti si nota già sul tracciato una leggerissima rarefazione del battito cadiaco. Dopo 10 minuti la rana presenta contrazioni toniche di tutto il corpo, e movimenti di estensione e flessione delle piccole articolazioni, movimenti accompagnati da leggero tremore. La pulsazione cardiaca è diminuita sensibilmente in frequenza. Dopo 20 minuti la rarefazione è divenuta più intensa e la contrazione auricolare più visibile. Dopo 30 minuti si nota spiccatissimo rallentamento dei battiti ; il tracciato dovuto alla contrazione dell' orecchietta è ben visibile ; il ventricolo non eseguisce più tutte le pulsazioni

dell'auricola. Dopo 1 ora abbiamo una sistole ventricolare ogni 2 auricolari. Dopo 1 ora e 1/2 il ventricolo è morto; pulsa solo l'auricola.

2°) Si inietta ad una rana 1/4 di cm^3 (gr. 0.000125 di alcaloide) della soluzione B. 1 minuto dopo l'iniezione la rana ha leggere contrazioni generali. Dopo 5 minuti le pulsazioni sono leggerissimamente diminuite. Dopo 10 minuti si hanno contrazioni muscolari generali, con particolare interessamento delle dita del piede, che presentano di tanto in tanto dei movimenti di flessione alquanto impacciati. Le pulsazioni sono rarefatte. Tale rarefazione si accentua dopo 20 minuti; 1/2 ora dopo abbiamo evidente contrazione auricolare, mentre il ventricolo si contrae solo una volta ogni 2 pulsazioni dell'auricola. 1 ora e 1/2 dopo il ventricolo è morto; persiste la contrazione dell'orecchietta.

3°) Iniettiamo ad una rana 1/4 di cm^3. (gr. 0.000125 di aconitina) della soluzione C. Il comportamento differisce da quello delle precedenti prove per il fatto che dopo 30 minuti non si ha ancora alcun segno di rarefazione, che si manifesta solo dopo 1 ora e 1/2: 19 ore dopo la contrazione ventricolare è cessata; rimane, benché rarefatta, quella auricolare.

4°) La soluzione D viene pure usata nella solita dose di 1/4 di cm^3 (gr. 0.000125 di aconitina). La rarefazione si nota solo dopo 1 ora e 1/2. Dopo 9 ore il ventricolo fa ancora qualche pulsazione, l'orecchietta batte evidentemente.

5°) La soluzione E viene pure iniettata alla stessa dose: qui la rarefazione si nota già dopo 30 minuti, e la pulsazione dell'auricola è evidente. Tali fatti si accentuano dopo 1 ora e 1/2. Dopo 7 ore 1/2 il ventricolo non compie tutte le pulsazioni dell'orecchietta.

6°) Anche per la soluzione F già dopo 30 minuti si scorge una evidente rarefazione del battito cardiaco, ed appare sul tracciato la contrazione auricolare. Dopo 1 ora e 1/2 la pulsazione dell'orecchietta è evidentissima e quella del ventricolo è ridotta al minimo. Tali fatti rimangono quasi immutati anche dopo 7 ore e 1/2.

7°) Viene ripetuta la prova con la soluzione E., solo che invece di iniettarne 1/4 di cm^3, ne iniettiamo 1/2. Qui già dopo 20 minuti notasi una leggera rarefazione, che va sempre aumentando, finchè dopo 6 ore la contrazione auricolare persiste, regolare mentre il ventricolo pulsa solo ogni 3-4 contrazioni dell'orecchietta.

8°) La stessa modificazione è stata apportata alla prova fatta con la soluzione F, iniettandone 1/2 cm^3; dopo 20 minuti si nota rarefazione delle pulsazioni: tale rarefazione si accentua nel tempo successivo, finché dopo 6 ore la contrazione auricolare è evidente mentre quella ventricolare appare ogni tanto.

A complemento di queste ricerche si è voluto saggiare sommariamente la resistenza dell' alcaloide anche a qualche altro agente fisico.

Così preparata una soluzione conveniente di aconitina la abbiamo divisa in due porzioni, di cui una è stata sottoposta tre volte, per dieci minuti ogni volta, alle radiazioni ultraviolette, ottenute con l'apparecchio del Prof. L. ARNONE. Durante l'applicazione si sono sviluppate piccolissime bollicine gassose: peró alla prova biologica tanto il liquido trattato che il controllo hanno dato la medesima reazione.

Lo stesso dobbiamo ripetere per la esposizione a raggi Röntgen molli (5 Benoist-Walter) per 30 m' a 15 cm. dal focus del tubo (tipo Chabaud) con m. a. 1-1,5 nel tubo stesso, e con s. e. di cm. 10. In queste condizioni sperimentali nessuna apprezzabile alterazione è stata segnalata dalla reazione biologica nella soluzione di tartrato di aconitina.

Provammo infine ad esperimentare anche con ptomaine ottenute da fegato putrefatto di bue, seguendo il classico procedimento di

STAS-OTTO (V. in 1) ed impiegando per l'alcalinizzazione il bicarbonato sodico e come solvente l'etere e il cloroformio. Prima eseguimmo le prove chimiche di cui diamo i resultati :

RESIDUI	IODO-IOD.	MAYER	TRAPP	MALLANEH	ALVAREZ
Residuo etereo	+	+ ?	+	+	+
Residuo cloroformico	+	+ ?	+	+	+ ?

Le prove fisiologiche di questi preparati eseguite su rana esculenta diedero solo dopo 8 ore dall'iniezione un leggero acceleramento delle pulsazioni cardiache

Dal fin qui esposto appare chiaro quanto l'aconitina perda della sua azione qualora venga esposta al calore, o rimanga per lungo tempo disciolta; infatti noi vediamo, che mentre la soluzione di aconitina, che non era stata cimentata col calore, dava la paralisi del ventricolo già dopo I ora e 1/2, le soluzioni esposte all'azione del calore la dànno appena dopo molto tempo (7 1/2-19 ore), rimanendo pari tutte le altre condizioni sperimentali.

Conclusioni.

Giunti al termine del nostro lavoro crediamo, di poter trarre da esso le seguenti considerazioni.

1° Le prove chimiche, in armonia del resto con il parere per lo meno della maggioranza degli autori che ci hanno preceduto, non valgono a svelare con sicurezza l'aconitina eventualmente contenuta nei visceri dell'animale d'esperienza; infatti sopra abbiamo visto come le reazioni chimiche date per caratteristiche dell'aconitina (*Trapp*, *Alvarez*) riuscirono positive su gli estratti viscerali del cane avvelenato con l'alcaloide in parola, sui quali erano state positive pure le prove delle ptomaine ; mentre la prova per certo specifica di *Jürgens* mai si ebbe positiva. Inoltre dalle nostre ultime esperienze è pure resultato che tali prove, ad eccezione ben inteso di quest'ultima, furono positive anche su ptomaine estratte dal fegato di bue. Gioverà comunque, per l'apprezzamento reale delle presenti considerazioni, tener conto della circostanza, che noi abbiamo sperimentato con dosi di alcaloide di poco superiori al limite medio mortale minimo sin qui riscontrato.

2° Le prove fisiologiche, a rigore di termini, non servono neppure

esse a mettere in luce l'alcaloide, almeno quando è in quantità così piccola quanto basta ad uccidere un cane del peso indicato. Dalle nostre esperienze si vede chiaramente come gli estratti degli organi non abbiano determinato alcuna sintomatologia caratteristica della aconitina. Di maniera che ci pare di poter convenire con HUSEMANN che « Se si considera che l'aconitina, secondo alcuni, può mettere in » pericolo la vita di un uomo già alla dose di 1/50 di grano, » (= gr. 0.013 circa) « il voler separare in modo sicuro questo veleno, che il » sangue ha diffuso per tutti i tessuti dell'organismo, è altrettanto » agevole quanto il trovare nel fegato di un uomo morto per la morsi- » catura di un serpente una quantità visibile di veleno. »

Ciò, naturalmente, non infirma il dato, su cui tutti gli Autori concordano, che, quando riesce positiva, la prova biologica rimane la più squisita e la più attendibile nella identificazione di questo eroico tra gli eroici veleni.

3° L'aconitina in soluzione si altera con la massima facilità per influenze fisiche, chimiche e biochimiche, al segno da resultarne difficile, e sino impossibile, l'identificazione con tutti i mezzi di cui possiamo disporre.

BIBLIOGRAFIA

1. GADAMER — Lehrbuch der Chemischen Toxicologie — *Vandenhoeck und Ruprecht* — Göttingen, 1909.

2. HUSEMANN — Materia medica — *Vallardi* — Milano.

3. BINZ — Farmacologia sperimentale — *Jovene* — Napoli, 1888.

4. KOBERT — Lehrbuch der Intoxikationen (II Band) — *Enke* — Stuttgart, 1906.

5. SCHMIDT & GRÄFE — Alkaloide (Teil 9) in : ABDERHALDEN — Handbuch der biol. arbeitsmethoden — *Urban und Schwarzenberg* Berlin, 1920.

6. GUARESCHI — Alcaloidi — *Unione tip. ed.* — Torino, 1892.

7. ALVAREZ — *Gazz. chim. ital.*, 1905.

8. SELMI — Ptomaine — *Enciclopedia chimica* (suppl. viii°) — Torino.

9. DRAGENDORFF — Manuel de toxicologie — *Savy* — Paris, 1886.

10. FÜHNER — Nachweis und Bestimmung von Giften auf biol. Wege — *Urban und Schwarzenberg* — Berlin, 1911.

11. ALBANESE — Sul riconoscimento medico-legale dei veleni vegetali per mezzo delle loro reazioni fisiologiche — *Fischbach*, Strasbourg, 1897.

12. MALLANEH — *Analyst*, 1921.

Cfr. anche :

CHISTONI – Contributo alla conoscenza del meccanismo di azione dell'aconito sopra i sistemi cardiovascolare e respiratorio. — *Arch. di Farmacol. sper. e sc. aff.* — 1915.

BURRIDGE — Experiments on the mode of action of aconite. — *Arch. intern. de Pharmacod. et de Thér.*, 1923.

ISTITUTO DI FARMACOLOGIA DELLA UNIVERSITA' DI CAMERINO

SUL COMPORTAMENTO DELL'ACIDO ACETILSALICILICO NELL'ORGANISMO

DEL

PROF. ALFREDO CHISTONI.

Molti anni or sono, studiando la aspirina dal punto di vista farmacologico e tossicologico (1), dimostrai, per il primo, che tale preparato salicilico è assai più tossico del salicilato di sodio, e precisamente, riportandosi al contenuto in acido salicilico, si può dire che esso è due volte più tossico del sale sodico ; tale maggiore tossicità ascrissi all'entrata del gruppo acetilico nella molecola salicilica. Inoltre dimostrai che la scissione dell'aspirina si inizia in breve tempo già nella pura acqua distillata e si manifesta, in modo ancora più celere, nell'acqua resa alcalina, e che anche la si riscontra parzialmente qualora si aggiunga aspirina al contenuto od al succo gastrico, fatto quest'ultimo che del resto era stato posto antecedentemente in evidenza da altri sperimentatori.

Poco dopo il PITINI (2), in uno studio sopra alcuni acetil-derivati di ossiacidi aromatici, discute a lungo la questione se la maggior tossicità dell'aspirina rispetto al salicilato di sodio, fatto che egli accetta senz'altro, debba mettersi in rapporto con la presenza del gruppo acetilico o con qualche altra causa, tanto più che biologicamente, piuttosto che esserci analogia tra aspirina e acetil-derivati degli alcaloidi, essa dovrebbe esistere tra l'acido acetil-salicilico e i composti della serie aromatica non contenenti nuclei eterociclici azotati, ma nuclei omociclici. In questo caso sarebbe da prevedersi teoricamente per l'aspirina una tossicità anche minore di quella dell'acido salicilico, come può risultare dal confronto dell'acetil-p. ammidofenolo col il diacetil-p. ammido-fenolo che è meno tossico del primo, sebbene secondo FRÄNKEL non abbia importanza che la base sia omociclica od eterociclica.

Ma questa veduta teorica non ha corrisposto in realtà, tanto è vero che non vi è più alcuno il quale non ammetta una maggiore tossicità del preparato acetil-salicilico rispetto a quella del salicilato di sodio, e perciò il PITINI non accettando analogia di costituzione

e quindi di meccanismo di azione fra quella sostanza e gli acetil-derivati di basi organiche, viene alla esposizione di un dilemma, secondo il quale o l'aspirina viene saponificata in modo completo, oppure il contegno dell'aspirina non è interamente quello un salolo e devesi perciò ammettere che essa venga in parte assorbita inalterata.

Nel primo caso, agendo sull'organismo i prodotti dell'idrolisi dell'acetil-derivato, dovrebbe ammettersi che l'acido salicilico da esso liberatosi avesse una maggiore attività dell'acido salicilico proveniente dal salicilato di sodio, cosa assai inverosimile; nel secondo caso invece si ci trova davanti ad una ipotesi verosimile, ma che ha sempre bisogno di una dimostrazione sperimentale, se la si vuole togliere dal puro campo delle ipotesi.

Prescindendo anche dal fatto della maggiore tossicità, non vi è medico pratico il quale non sappia che l'aspirina, anche qualitativamente, ha delle azioni terapeutiche che si scostano alquanto da quelle del semplice acido salicilico o salicilato di sodio, e basti accennare al potere antipiretico più elevato, alla notevole azione antinevralgica, ed infine alla ben nota azione sinergica tra aspirina e fenacetina, azione che manca quando il derivato acetil-salicilico venga sostituito con salicilato di sodio.

Ciò naturalmente rende sempre più bene accetta la ipotesi che l'aspirina agisca nell'organismo come tale e non con i suoi prodotti risultati dalla saponificazione o dalla scissione idrolitica. Ma, come ho già detto, occorre la dimostrazione sperimentale e non basta supporre, come fa il PITINI, che l'aspirina venga assorbita in parte come tale dallo stomaco ed in parte sotto forma di acetil-salicilato di sodio dall'intestino, ritornando ad ammettere la analogia, già da me prima esposta, fra acido acetil-salicilico ed acetil-derivati di basi organiche di azione più energica e più tossici delle basi stesse da cui derivano.

Dopo parecchi anni il PITINI (3), ritornando sull'argomento ci fornisce senz'altro la dimostrazione sperimentale che una parte dell' aspirina viene assorbita dall'organismo come tale, prima ancora di subire processi di idrolisi, e come tale eliminata per la via renale avvalorando così ciò che egli prima aveva asserito pur rimanendo nel campo della semplice ipotesi.

Ha eseguito le sue ricerche sopra cani ai quali somministrava aspirina per via gastrica, raccogliendo poi le urine delle successive 24 ore.

L'urina acidificata, era estratta molte volte con etere etilico, i vari estratti riuniti erano evaporati a bassa temperatura, ed il residuo, ripreso con acqua e poi filtrato, era diviso in due porzioni uguali. Ad una porzione aggiungeva poche gocce di soluzione di soda caustica e manteneva il liquido per un'ora alla temperatura di 50°C.

Dopo acidificava leggermente con acido cloridrico puro e portava la porzione non saponificata ad identico volume, aggiungendo poi, in

entrambe, alcune gocce di percloruro di ferro. Costantemente egli notava una maggiore intensità di colorazione della soluzione saponificata, la quale perciò oltre che contenere l'acido salicilico direttamente eliminato, conteneva in più quello proveniente dalla saponificazione dell' aspirina eliminata come tale con l'urina.

Dai protocolli sperimentali risulta inoltre che la quantità di aspirina eliminata come tale per il rene è assai notevole, rappresentando in certi casi, calcolata come acido salicilico, circa un terzo dell' acido salicilico totale eliminato.

* * *

Gia precedentemente al PITINI, tentai con qualche ricerca di vedere se fosse possibile dimostrare la presenza dell'aspirina in circolo, nel sangue delle vene mesenteriche, ma sempre con risultati negativi. La dimostrazione che ci fornisce il PITINI, cioè di avere trovata l'aspirina nelle urine, ed in quantità non indifferente, avrebbe, se confermata, una grande importanza e fra l'altro starebbe a provarci che gli acetil-derivati dell'acido salicilico sono composti assai stabili, resistenti in parte ai processi di idrolisi, di scomposizione e di successive sintesi che, come è noto, subiscono l'acido salicilico ed i suoi composti nell'organismo animale.

Oltre a ciò essa dimostrerebbe l'assorbimento della molecola aspirinica da parte del tubo gastro-enterico e spiegherebbe come le azioni terapeutiche che si ottengono mediante l'aspirina, alquanto diverse da quelle del salicilato di sodio, sono dovute all'aspirina stessa e non ai prodotti di scissione, e così pure per quanto riguarda la sua maggiore tossicità rispetto a quella dell'acido salicilico.

Il fatto dimostrato è di tale importanza che ho creduto opportuno confermarlo, non sopra cani, in alcuni dei quali, il PITINI ha somministrata aspirina in dose alquanto elevata di gr. 0.16 per Kg., dose che talvolta produce vomito e sempre fatti tossici di una certa entità specie per il rene, poichè l'esame dell'urina pone in evidenza presenza di albumina in quantità modica, cellule del rene e della vescica, cilindri jalini e granulosi, emazie e globuli bianchi; ma bensì nell'uomo ed a dosi terapeutiche o tali da non produrre la minima alterazione sulla funzione renale.

E per ciò mi sono sottoposto io stesso alle esperienze. Ho fatto uso di aspirina della casa Bayer in compresse, ed alla mattina a digiuno introducevo per via orale 1 gr. della sostanza divisa in due dosi uguali prese alla distanza di un'ora una dall'altra. Dopo di ciò raccoglievo le urine per 24 ore e sopra di esse procedevo alla estrazione dei prodotti salicilici contenuti, secondo il metodo indicato dal PITINI, che poi non è altro che il metodo gia proposto dal VINCI (4) e da me usato in altre ricerche, con l'aggiunta della saponificazione mediante idrato

sodico a caldo e successiva neutralizzazione dell'alcali con acido cloridrico. L'urina, *lievemente acidificata* con acido solforico diluito veniva estratta ripetutamente con etere etilico che poi si lasciava evaporare a temperatura ambiente. Il residuo, ripreso con acqua distillata, era diviso in due parti uguali e ad una di esse veniva aggiunta una quantità esattamente misurata di soluzione N/10 di idrato sodico e riscaldata per un'ora alla temperatura di 50°C. Dopo veniva trattata con tanta soluzione N/10 di acido cloridrico quanta era stata la soluzione di idrato sodico usata. Le due soluzioni saliciliche, cioè la saponificata e la non saponificata, venivano portate con acqua distillata a identico volume ed in esse si aggiungeva identica quantità di soluzione diluita di percloruro di ferro. Confrontavo quindi la intensità del colore violetto nei due campioni.

Devo far notare a questo punto che è necessario che le due soluzioni, nelle quali si fa la reazione con percloruro di ferro, abbiano la stessa reazione e possibilmente siano neutre, poichè la intensità del colore violetto è influenzata notevolmente dalla reazione. Nei liquidi di reazione acida è meno intensa, a parità di contenuto in acido salicilico, che nei liquidi a reazione neutra. Se non si osserva tale precauzione, è facile cadere in errore.

Questa ricerca ho eseguito su me stesso tre volte nel periodo di un mese e ogni volta ho potuto notare che la intensità della colorazione violetta, per opera del percloruro di ferro nei due campioni di estratto etereo dell'urina, il saponificato ed il non saponificato, era *perfettamente identica*. Quindi il procedimento della saponificazione *in vitro* non aveva contribuito per nulla a liberare una maggiore quantità di acido salicilico dalla presunta aspirina presente nell'urina.

E' superfluo dire che il mio rene ha una funzione normale, e che all'esame chimico e microscopico dell'urina, eliminata durante il periodo sperimentale, non è stato riscontrato nulla di patologico.

Per maggiore garanzia ho voluto ripetere la esperienza su persona del Laboratorio ed anche questa volta il risultato è stato identico ai precedenti.

Ad ogni buon fine ho ripetuto le ricerche su di un cane di Kg. 12 somministrandogli *per os* ed in una sola volta 50 cg. di aspirina. Nelle urine raccolte durante le prime ventiquattro ore e trattate nel modo sopra descritto, ho ottenuto risultati identici a quelli avuti mediante le esperienze sull'uomo.

Non è quindi stato possibile dimostrare che in seguito a somministrazione di aspirina *per os*, una parte di essa viene eliminata come tale per la via urinaria.

* * *

Essendo noto, specialmente per le ricerche di BALDONI (5-6-7-8) quale sia il comportamento nell'organismo umano di alcuni preparati

salicilici quali l'acido salicilico, il salicilato di sodio ed il diplosale ed in modo particolare sotto quale forma essi vengano eliminati per la via renale, ho creduto opportuno estendere tale genere di ricerche alla eliminazione dell'aspirina e dei suoi prodotti di scissione per vedere se, sotto tale punto di vista, esista o meno una differenza fra essa e gli altri prodotti salicilici sopra citati.

Il BALDONI ha dimostrato nell'uomo che l'acido salicilico ingerito come tale o in forma del suo sale sodico, o di diplosale si combina nella sua maggior parte con la glicocolla ed è eliminato in forma di acido salicilurico, e sempre prevalentemente sotto forma di salicilurato, ed in minore quantità in forma di salicilato alcalino. Nel rapporto, esistono oscillazioni fra individuo e individuo ed anche nell'individuo stesso, ma sempre è assai prevalente la quantità di acido salicilurico rispetto a quella dell'acido salicilico eliminato, e ciò avviene non solo nell'uomo sano, ma anche in alcuni stati morbosi, quali il reumatismo articolare acuto e cronico, la nefrite parenchimatosa, in cui il comportamento del salicilato di sodio nell'organismo non subisce quindi modificazioni e la eliminazione dell'acido salicilico e salicilurico presenta le stesse oscillazioni che si verificano nell'uomo sano.

Ho pertanto studiato il comportamento dell'acido acetilsalicilico nell'uomo sano, somministrandolo per via orale a dosi corrispondenti a quelle comunemente usate nella pratica terapeutica, ricercando nelle urine il rapporto di eliminazione fra acido salicilurico ed acido salicilico per compararlo a quello determinato da BALDONI con altri preparati salicilici.

L'aspirina è stata somministrata per via orale alla dose giornaliera di 1 gr. in due compresse. Per la ricerca dell'acido salicilico e salicilurico mi sono attenuto scrupolosamente al metodo usato da BALDONI.

Le urine eliminate e raccolte venivano poste ad evaporare a bagnomaria ed il residuo di consistenza sciropposa era acidificato con soluzione di acido solforico al 40 : 100 per liberare gli acidi da ricercare dalle loro combinazioni saline. Mediante etere etilico, venivano estratti gli acidi salicilurico e salicilico usando un separatore a rubinetto e la estrazione veniva ripetuta per quattro o cinque volte con nuovo etere allo scopo di renderla completa. Gli estratti eterei riuniti in un pallone di vetro venivano sottoposti a distillazione ed al residuo etereo si aggiungeva un pò di acqua e carbone animale riscaldando, filtrando a caldo e lavando il filtro con acqua bollente. Il filtrato veniva fatto evaporare fino a raggiungere 50 cc. e dopo raffreddamento, posto in separatore, veniva dibattuto energicamente e ripetutamente per lungo tempo con 120 cc. di cloroformio. La estrazione cloroformica veniva ripetuta per due volte e gli estratti cloroformici fatti evaporare. Il residuo delle estrazioni cloroformiche contiene tutto l'acido salicilico, che, essiccato, viene pesato. Il liquido

acquoso, rimasto nel separatore, contiene l'acido salicilurico che a sua volta veniva ripetutamente estratto con etere etilico. Fatto evaporare l'etere, l'estratto etereo essiccato veniva pesato.

Le ricerche che ora riporto nella tabella sono state eseguite su me stesso e su altra persona in ottime condizioni di salute, avvertendo che la somministrazione dell'aspirina venne fatta per un giorno solo ed in una sola volta, e che le urine sono state raccolte per oltre 24 ore, fino a che esse si mostravano negative alla reazione caratteristica dell'acido salicilico mediante il percloruro di ferro.

SOGGETTO	Quantità di aspirina introdotta in gr.	Acido salicilico corrispondente in gr.	Acido salicilico eliminato in gr.	Acido salicilurico eliminato in gr.	Acido salicilico %	Acido salicilurico %	OSSERVAZIONI.
A. C.	1	0,766	0,159	0,612	20,73	79,89	Urine raccoltecc., 1960, p.s. 1018, acide.
I. V.	1	0,766	0,189	0,562	24,07	73,37	Urine raccoltecc. 2520, p. s. 1015, acide.

Dai risultati ottenuti con le esperienze riportate nella tabella ne consegue che, per quanto riguarda il comportamento della eliminazione da parte del rene dell'acido salicilico, somministrato sotto forma di aspirina, esso non si differenzia per nulla da quello già noto, per somministrazione di acido salicilico od altri preparati salicilici, secondo le ricerche di BALDONI. Anche per somministrazione di aspirina nell' uomo sano, la maggior parte dell'acido salicilico in essa contenuto, si elimina sotto forma di acido salicilurico, ed il rapporto tra acido salicilurico e acido salicilico, eliminati con le urine, non si differenzia da quello che è stato osservato, con somministrazione di altri derivati salicilici.

* * *

Ritornando ora a discutere il quesito, se cioè normalmente avviene eliminazione di aspirina come tale da parte del rene, mi sembra che le ricerche da me eseguite siano tutt'altro che favorevoli ad ammettere un tale ordine di idee. Dal punto di vista della eliminazione dell' aspirina per la via renale, nulla sta a provare che tale sostanza si comporti nell'organismo in modo diverso dell'acido salicilico, salicilato sodico, diplosal o salolo e ciò non deve sorprendere quando si pensi alla poca stabilità degli acetil-derivati nell'organismo ed al fatto

particolare che l'aspirina già subisce scissione idrolitica nella stessa acqua distillata ed a freddo, come già dimostrai altra volta, scissione che va sempre più accentuandosi ed intensificandosi con l'elevarsi della temperatura e con l'alcalinità dell'ambiente. L'azione dei succhi enterici e successivamente del fegato, poco dopo il suo assorbimento da parte dell'intestino, ammettendo anche che una parte possa assorbirsi come tale, e infine l'azione del rene, ove avviene una notevole sintesi con la glicocolla per la formazione dell'acido salicilurico, ne completano senza dubbio la scissione. Resta piuttosto da prendersi in considerazione una condizione speciale, e cioè se, per somministrazione di dosi tossiche di aspirina, tali da produrre gravi lesioni del rene, anatomiche e funzionali, una parte di essa non possa ritrovarsi nelle urine come tale. Ma questo fatto rientrerebbe nel campo della tossicologia e sebbene non lo si possa escludere a priori, tanto più che è noto come certi medicamenti, i quali a dosi terapeutiche si eliminano per il rene completamente trasformati, a dosi tossiche possono parzialmente ritrovarsi nelle urine come tali, non può ritenersi normale. Normalmente, per dosi terapeutiche, possiamo asserire, senza tema di errare, che l'aspirina viene eliminata dopo avere subito una completa scissione.

Però, come sopra ho riferito, è noto a tutti che le azioni terapeutiche della aspirina si differenziano alquanto da quelle dell'acido salicilico e del salicilato di sodio, e ciò farebbe supporre che una parte almeno della aspirina somministrata, agisca come tale nell'organismo.

Ciò può ammettersi, ma come pura ipotesi, poichè per l'affermazione occorre dimostrare che l'aspirina come tale si assorbe da parte dell'intestino; necessita ritrovarla come tale nel sangue della vena porta e nel circolo generale. Le ricerche che per ora ho eseguite per fornire tale dimostrazione non mi hanno dato risultati positivi, e perciò le idee sostenute dal Pitini per quanto riguarda il comportamento dell'aspirina nell'organismo, sebbene siano teoricamente accettabili, rimangono per ora nel puro campo della ipotesi.

BIBLIOGRAFIA.

(1) A. Chistoni e Lapresa. — Ricerche farmacologiche sull'aspirina. *Arch. di Farm. Sperim. e Scienze Affini*, Vol. VIII, fasc. 2e, 1909.

(2) A. Pitini. Sull'azione dell'aspirina e di alcuni o-Acetil-derivati. *Arch. di Farm. e Terapia*, Vol. XVI ; 221 ; 1910.

(3) A. Pitini. Sul comportamento dell'aspirina nell'organismo animale. *Arch. di Farmac. e Scienze affini*. Vol. XXIX, pg. 113, 1920.

(4) G. Vinci. Sulla reazione dell'acido salicilico nei tessuti e nei liquidi organici. *Arch. di Farm. Sperim. e Scienze Affini*. Vol V, 1906.

(5) A. Baldoni. Sul comportamento del salicilato sodico nell'organismo. *Arch. di Farm. Sperim. e Scienze Affini*. Vol. VIII, 174, 1909.

(6) A. Baldoni. Azione del Diplosale, ricerche chimiche e microscopiche. *Arch. di Farm. Sperim. e Scienze Affini*. Vol. XIV ; 377; 1922.

(7) A. Baldoni. Sull'eliminazione dell'acido salicilurico e dell' acido salicilico in seguito a somministrazione di acido salicilico, salicilato di sodio e Diplosal. *Arch. di Farmacol. Sperim. e Scienze Affini*. Vol. XVIII ; 151 ; 1914.

(8) A. Baldoni. Sulla sintesi dell'acido salicilurico in alcuni stati morbosi. *Biochimica e Terapia Sperimentale*. Anno X ; fasc. X ; 1923.

TRAVAIL DE L'INSTITUT DE PHARMACODYNAMIE DE L'UNIVERSITÉ DE GAND.

DIRECTEUR : J. F. HEYMANS.

ACTION HÉMOLYTIQUE DU BLEU DE MÉTHYLÈNE

par

E. HUYGHEBAERT.

A. — INTRODUCTION.

Les études des poisons du sang faites jusqu'à ce jour, ont surtout porté sur l'action méthémoglobinisante et sur l'action hémolytique des poisons introduits dans l'organisme.

HAYEM, qui fit le premier, l'essai d'une classification des toxiques du sang, les divisa en poisons transformant l'hémoglobine en méthémoglobine, au sein des globules, sans provoquer de modifications plasmatiques, et en poisons provoquant en plus, ces modifications.

LEWIN (10) combattit cette distinction : il restreignit la notion de poisons aux substances capables de provoquer la méthémoglobinisation (et éventuellement la formation de l'hématine à côté de la méthémoglobine). DIETTRICH (4,5), reprenant la question, élargit singulièrement la nomenclature étroite de LEWIN. Plaçant l'étude des poisons dans leur véritable jour, il distingua entre substances provoquant la lyse globulaire (hémoglobinémie et hémoglobinurie) par action sur le stroma des érythrocytes ; et substances transformant l'hémoglobine en méthémoglobine, sans action primitive sur le stroma.

La première série comprenait en tête de liste la toluylène-diamine (dont l'action directe, hémolytique, posée par DIETTRICH, niée par plusieurs auteurs, affirmée notamment par WIDAL, a provoqué de nombreuses controverses) puis, le phosphore, l'éther, et nombre d'autres auxquels sont venus s'ajouter dans la suite les venins et les sérums hémolytiques.

Dans la seconde catégorie se rangeaient un nombre considérable

de corps, les uns oxydants (ozone, iode, hypochlorites et chlorates, nitrites et nitrates), d'autres, réducteurs (hydrogène naissant, alloxantine, pyrogallol, hydroquinone) d'autres encore, n'ayant ni l'une ni l'autre de ces propriétés, tels que de nombreux dérivés de l'aniline (toluidine, acétanilide, etc.) et dérivés du benzol (nitrobenzène, phénylhydrazine, antifébrine). DIETTRICH cependant comprenait ce que cette classification avait d'absolu et il reconnaissait l'existence d'un groupe de transition, hémolytique ou méthémoglobinisant, suivant la concentration, ou même agissant simultanément dans les deux sens.

Les données de DIETTRICH sont devenues classiques. MEYER & GOTTLIEB les reprennent dans leur Experimentelle Pharmacologie, et HEUBNER (8), dans ses études de la méthémoglobinisation du sang, confirme les travaux de DIETTRICH et éclaircit en grande partie le mécanisme de l'action méthémoglobinisante.

Le mécanisme de l'action hémolytique, déterminé dans le cas des solutions hypo- ou hypertoniques (osmose), dans le cas de la saponine (action sur la chlolestérine) ou de la glycérine (hypertonie locale) a été moins nettement expliqué pour d'autres corps notamment pour la toluylène-diamine, où de nombreux auteurs ont longtemps voulu faire intervenir la rate (GILBERT & CHABROL, BÉNARD, etc.). L'action hémolytique peut d'ailleurs accompagner la méthémoglobinisation, (et ce serait le cas pour la toluylène-diamine) comme DIETTRICH l'avait montré pour certains méthémoglobinisants, tels que la nitroglycérine, le nitrobenzol, l'antifébrine ; mais l'hémolyse dans ces cas est toujours relativement faible (respectivement 7,2%, 10%, 22%). L'anémie ainsi obtenue est d'ailleurs extrêmement transitoire, ne dépasse pas huit heures et fait rapidement place à un notable degré d'hyperviscosité (19% et même 33% dans le cas du nitrobenzène) (DIETTRICH).

* * *

Au cours de leurs expériences sur l'hyperthermie par le bleu de méthylène, l'attention de mes maîtres (9) fut attirée sur les phénomènes accompagnant l'intoxication aiguë.

Aux doses non mortelles, et relativement faibles (moins de 5 centigrammes au kilogr.) l'animal peut présenter une hyperthermie intense (45°). Par contre, aux doses mortelles, (plus de 8 centigr. au kg), les phénomènes d'hyperthermie ne se produisent plus, l'animal présente de la dyspnée intense, des convulsions et meurt assez rapidement. A l'autopsie on constate un œdème pulmonaire massif, poumons pris en bloc, un exsudat extraordinairement

abondant, s'écoulant par la trachée dès que l'on soulève l'animal. Le sang a la couleur rouge-brun de la méthémoglobine, et le sérum examiné après centrifugation, montre une destruction intense des globules rouges, indiquant une hémolyse profonde.

Des prélèvements faits au cours de l'intoxication, montrent, à côté de modifications dans la coagulabilité et la viscosité du sang, la même destruction intense des globules rouges. On a donc affaire, non pas à une hémolyse post mortem, mais à une hémolyse in vivo, consécutive à l'injection de bleu de méthylène, et semblant accompagner les phénomènes de méthémoglobinisation.

Le bleu de méthylène paraissait donc exercer à la fois, en même temps que l'action méthémoglobinisante, que COMBEMALE (3) avait déjà décrite en lui attribuant les symptômes d'anesthésie qu'il avait observés au cours de l'intoxication par le bleu, une action hémolytique très nette.

Cette action hémolytique se produisait-elle régulièrement? Etait-elle provoquée par l'injection de bleu ou par l'hyperthermie et quel en était le mécanisme? C'est ce que nous nous sommes proposé de rechercher.

B. — PARTIE EXPÉRIMENTALE.

1. Action hémolytique in vivo.

Nous avons voulu tout d'abord préciser l'action du bleu in vivo. Sachant par les expériences sur l'hyperthermie que le bleu injecté à forte dose et surtout par voie intra-veineuse, pouvait provoquer des phénomènes secondaires, capables de masquer les phénomènes d'hémolyse, nous nous sommes adressés en premier lieu, à l'injection sous-cutanée, de petites doses répétées. (Dans toutes nos expériences in vivo, nous avons employé la solution de bleu de méthylène pur à 1%).

a) Voie sous-cutanée.

Expérience 1. — Chien 1. poids : 6 k. 200 gr.
» 2. poids : 6 k. 500 gr.
» 3. poids : 7 k. 500 gr.

Les trois chiens reçoivent, tous les deux jours, pendant 13 jours (soit 7 injections) une dose de cinq centigr., par voie sous-cutanée, de bleu pur Kahlbaum.

Résultats. — Numérations des globules.

Jours	Chien N° 1	Chien N° 2	Chien N° 3	Injections.
0	6.200.000	6.800.000	5.000.000	5 cent.
1	6.200.000	6.700.000	5.000.000	
2			5.000.000	5 cent.
3	6.000.000	6.300.000	5.000.000	
4				5 cent.
5	5.500.000	5.500.000	5.100.000	
6			5.300.000	5 cent.
7	5.000.000	4.400.000		
8				5 cent.
9	5.000.000	2.500.000	4.400.000	
10				5 cent.
11	4.600.000	2.400.000	3.600.000	
12			3.600.000	5 cent.
13	4.700.000	2.700.000	3.650.000	
15	4.700.000	2.900.000	3.700.000	
20	4.900.000	3.800.000	4.500.000	
25	5.100.000		5.500.000	
30	5.500.000	5.600.000	5.800.000	
35				
40	6.200.000	6.300.000	6.000.000	
Pourcentage d'anémie :	29 %	64,7 %	28 %	

Après 2 à 4 injections, la destruction globulaire provoquée par le bleu s'avère très marquée ; l'anémie loin d'être passagère, augmente progressivement jusqu'à un stade maximum. Notons dès à présent, que ce stade maximum est atteint la veille de la 7[e] et dernière injection. A partir de ce moment, les 3 animaux récupèrent leur taux globulaire d'une façon remarquablement parallèle, pour regagner, après une anémie de 35 jours, leur chiffre globulaire primitif. Le retard de chute globulaire que montre le chien 13 peut être imputé, soit au stade d'anémie relative dans laquel l'animal se trouvait, soit à une autre cause comme, par exemple, un retard d'absorption du bleu. En effet, le bleu de méthylène provoque localement une réaction parfois énergique ; il peut se produire une large perte de substance, à bords très nettement limités, à fond pâle, suppurant peu. Cette action locale exerce, sur la diffusion du bleu dans la circulation, une action sans doute très variable, et de nature à influencer le degré d'anémie. L'élimination du bleu se fait avec l'urine et est très nette dès le second jour, elle se continue jusqu'au troisième jour après la dernière injection. Une notable partie du bleu s'élimine en même temps par les matières fécales.

Les chiens supportent bien les deux premières injections. A partir de la troisième, l'état général est moins satisfaisant, les animaux

refusent la nourriture, boivent beaucoup, restent couchés et se montrent frileux (surtout le chien 2, beaucoup plus atteint).

Les variations d'action du bleu, dues à l'action locale et à son influence sur la diffusion du bleu, nous ont paru susceptibles de modifier l'image sanguine, et de rendre non constants, ni superposables, les résultats obtenus. Elles nous ont décidés à abandonner la voie sous-cutanée, pour la voie intra-péritonéale.

b) **Voie intra-péritonéale.**

Expérience nº 2. — Chien 4 poids : 7 k. 280.
» 5 » : 9 k. 600.
» 6 » : 7 k. 500.

Les trois chiens reçoivent tous les deux jours, pendant 13 jours, (soit 7 injections) une dose de cinq centigr. de bleu, par injection intra-péritonéale.

Résultats : Numérations des globules rouges.

JOURS	CHIEN Nº 4	CHIEN Nº 5	CHIEN Nº 6	INJECT.
0	7.000.000	7.100.000	7.300.000	5 cent.
1	7.000.000	7.000.000	7.300.000	
2	7.000.000	6.000.000		5 cent.
3	7.000.000	6.500.000	6.500.000	
4				5 cent.
5	6.500.000	6.000.000	6.000.000	
6	6.200.000	5.500.000	5.500.000	5 cent.
7	6.000.000	4.700.000	5.500.000	
8	5.700.000	4.800.000	5.700.000	5 cent.
9				
10	4.200.000	5.100.000	5.300.000	5 cent.
11				
12	4.200.000	4.600.000	5.100.000	5 cent.
13				
14	4.500.000	4.400.000	4.500.000	
16	4.300.000	mort	4.100.000	
20	4.900.000		5.000.000	
22	5.500.000		6.000.000	
24	6.000.000		mort	
	Pourcentage d'anémie :			
	40 %	37,5 %	43,8 %	

Le péritoine semble se prêter plus facilement à l'absorption et à la diffusion du bleu : l'hémolyse est plus nettement marquée et le taux de chute globulaire monte à 40% en moyenne. La destruction globulaire se fait sentir plus rapidement après deux injections · elle augmente progressivement jusqu'à un maximum qui semble ici atteint un peu plus tardivement (stade maximal atteint le 16e jour par le chien 6). La régénération globulaire se fait à la même allure que dans l'expérience précédente, mais ici nous nous trouvons devant le fait que deux animaux succombent. Le chien 3 meurt à un stade

prononcé d'anémie (37.5%) ; l'autopsie montre un abcès au niveau du gros intestin, avec fistule stercorale épanchée dans le péritoine. L'animal a vraisemblablement succombé rapidement à la stercorémie, devant laquelle l'anémie le rendait impuissant. Le chien 6 meurt en pleine régénération globulaire, mais l'autopsie découvre un étranglement intestinal par bride. Les deux chiens d'ailleurs, présentent une intense réaction péritonitique, les intestins sont accolés par des bandes fibreuses, fixés par des blocs de fibrine. Dans les deux cas, la rate est augmentée de volume avec périsplénite adhésive.

Il est vraisemblable, que la réaction péritonitique locale doit être rendue responsable des accidents qui hérissent la courbe de la chute globulaire, sans l'altérer cependant dans son allure générale.

Les phénomènes fonctionnels (hémoglobinurie, élimination du bleu) se déroulèrent comme dans l'expérience n° 1 ; l'état général fut plus rapidement et plus gravement entrepris, les animaux paraissant davantage atteints que dans l'intoxication par injection sous-cutanée.

Nous avons cru pouvoir combiner l'utilisation de l'absorption intense au niveau du péritoine, et l'élimination des complications péritonitiques en injectant en une fois, une dose massive unique, dans la cavité abdominale.

Expérience n° 3. — Le chien 6[bis] (poids 4 k. 350) va nous servir d'exemple. Voulant en même temps nous rendre compte de l'effet lointain de l'injection, nous décidons de pratiquer chez ce chien — une fois l'équilibre globulaire rétabli après l'anémie de la première injection — une seconde injection dans les mêmes conditions.

L'animal est injecté d'une dose unique de 5 centg. au kg. (soit 23 cm_3, de la solution). Bleu Kahlbaum.

Première injection.

Résultats. Avant l'injection : 6.600.000.

Après l'injection :

Jours	Nombre de gobules
1	6.300.000
2	6.000.000
3	5.500.000
5	4.500.000
7	3.500.000
9	3.700.000
10	3.400.000
16	3.900.000
20	4.800.000
21	5.000.000
27	5.800.000
33	6.400.000

Pourcentage d'anémie : 48,5 %

L'injection unique, massive de 23 centigr. détermine donc une anémie, qui n'atteint peut-être pas beaucoup plus rapidement le stade maximal, mais qui se montre manifestement plus profonde. La chute globulaire se fait d'une façon presque rectiligne, avec une perte moyenne de 500.000 glob. rouges par jour. La régénération globulaire se fait au même rythme que dans les autres expériences : le 30e jour, l'animal a pratiquement récupéré son chiffre globulaire.

Nous le laissons se reposer un mois entier, et le 60e jour, nous pratiquons dans le péritoine une nouvelle injection à même dose que la première.

Deuxième injection.

Résultats.

Jours	Nombre de globules
0	6.300.000
1	6.100.000
2	4.700.000
3	4.000.000
5	3.500.000
7	2.400.000
9	
10	2.700.000
16	3.600.000
20	4.000.000
21	4.100.000
27	4.200.000
33	5.100.000
42	5.500.000
67	6.300.000
Pourcentage d'anémie : 61,9 %	

Pour la seconde injection, on a dû utiliser le bleu R.A.L. Des expériences ultérieures nous montrèrent que le bleu R.A.L. est légèrement moins toxique que le bleu Kahlbaum. Cependant, l'effet de la seconde injection est beaucoup plus manifeste que celui de la première : le stade maximal d'anémie est rapidement atteint, le maximum d'anémie est nettement plus élevé que lors de la première injection : il atteint le chiffre élevé de 61,9%, alors que, à la première injection, il n'avait atteint que 48,5%. La régénération globulaire est manifestement plus lente. L'animal a été plus sensible à l'anémie lors de la seconde injection que lors de la première. Le motif de cette plus grande sensibilité est pour le moment en dehors du cadre de nos recherches.

Les résultats fonctionnels ont été nettement marqués. Le bleu s'élimine en grande quantité, dès le lendemain de l'injection. L'élimination dure cinq jours. Les urines, rares et denses, présentent une hémoglobinurie manifeste le second jour, maximale le 3[me] jour.

Les matières fécales sont rares et dures, teintées de bleu. L'état général paraît grave, le chien refuse toute nourriture, grelotte, reste couché dans la cage.

c) **Voie intra-veineuse.**

Dans l'idée de porter le bleu de méthylène directement au contact des éléments sanguins, et pour éviter que son action ne porte sur d'autres organes et éliminer en même temps toutes les complications ou erreurs dues aux actions secondaires locales, nous avons décidé de recourir aux injections intra-veineuses *lentes*. Nous avons estimé prudent d'adopter, pour la première série d'expériences, la dose de 3 à 4 centigr. par kg. d'animal.

Expérience n° 4. — Chien 7 Poids 4 k. } injection par la saphène de 3 centig. au kg. de bleu Hollborn.
» 8 » 7 k. 100 }

» 10 » 8 k. 300 } injection par la saphène de 4 centig. au kg. de bleu Hollborn.

En même temps que des globules rouges, nous avons fait la numération des globules blancs.

Résultats.

Numérations globulaires (voir figure I).

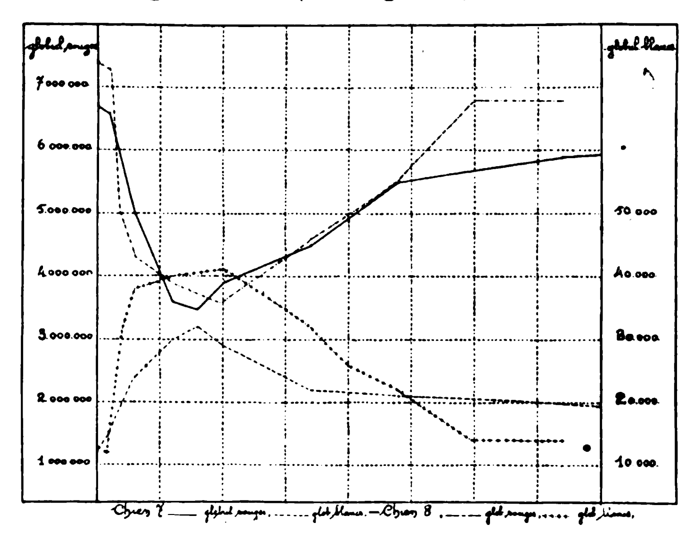


Figure 1.

Jours	Chien N° 7		Chien N° 8		Chien N° 10	
	Gl. rouges	Gl. blancs	Gl. rouges	Gl. blancs	Gl. rouges	Gl. blancs
0	6.700.000	12.000	7.400.000	12.500	6.500.000	14.000
1	6.600.000	15.000	6.800.000	12.000	6.200.000	17.000
2			5.000.000	20.000		
3	5.000.000	24.000	4.300.000	38.000	5.000.000	50.000
6	3.600.000	30.000	3.900.000	40.000	3.300.000	48.000
8	3.500.000	32.000			2.750.000	45.000
10	3.800.000	28.000	3.600.000	41.000		
12					2.500.000	52.000
14					2.900.000	45.000
17	4.500.000	22.000	4.600.000	32.000		
19					3.200.000	40.000
20	4.900.000	22.000	5.000.000	26.000		
23					3.600.000	35.000
24	5.500.000	21.000	5.500.000	22.000		
30			6.800.000	15.000		
33	malade				6.100.000	22.000
37	5.900.000	20.000	6.800.000	15.000		
50	6.500.000	15.000				
	Pourcentage d'anémie :					
	48 %		51 %		61,5 %	
	Coefficient d'augmentation des glob. blancs :					
		2,6		3,2		3,7

Les chiens 11, poids 7 k. 300.
12, 6 k. 700 sont injectés par la saphène de 5 centig. au kg. de bleu Kahlbaum.

Ces deux chiens succombent rapidement.

L'action du bleu apparaît manifestement plus rapide par voie sanguine. Aux faibles doses de 3 centg. l'effet sur l'animal est le même qu'à la forte dose de 5 centigr. au kg. par voie péritonéale. La chute globulaire se fait avec la même rapidité. Le stade maximal d'anémie est de même atteint du huitième au douzième jour, la régénération globulaire comme précédemment, est pratiquement complète aux environs du trentième jour. A la dose de 4 centgr. par Kg. d'animal, l'effet se montre beaucoup plus intense, la chute globulaire est profonde (61,5%),le stade maximal, atteint plus tardivement, se prolonge davantage : le 24e jour, le chien a toujours une anémie de 45%, chiffre de l'anémie maximale des animaux injectés à 3 centgr. au kg ; à partir de ce jour la régénération globulaire progresse rapidement. La numération des globules blancs met en évidence, le fait intéressant

de la proportionnalité entre le chiffre de globules rouges détruits et le coefficient d'augmentation des globules blancs ; pour les 3 chiens le stade maximal d'anémie correspond au stade maximal de la leucocytémie. Le parallélisme est frappant également, dans la période de régénération globulaire.

Les phénomènes fonctionnels sont ceux observés dans les précédentes expériences : hémoglobinurie décelable le premier jour, franche le troisième jour après l'injection. Le bleu s'élimine en quatre jours.

Les animaux sont pareillement somnolents, anorexiques, frileux. Notons que le bleu Hollborn semble relativement plus toxique que les bleus R. A. L. et Kahlbaum : c'est à ces derniers que nous nous sommes adressés pour examiner l'action anémiante des plus fortes doses de bleu.

Expérience nº 6. — Chien 13, poids 6 k. 500, 5 centg. au kg. bleu Kahlbaum, par la saphène.

Chien 14, poids 5 k. 400, 5 centg. au kg. bleu R. A. L., par la saphène.

Résultats. — Numérations des glob. rouges et des globules blancs.

Jours	Chien Nº 13		Chien Nº 14	
	Glob. rouges	Glob. blancs	Glob. rouges	Glob. blancs
0	7.200.000	15.000	6.800.000	13.000
1	5.500.000	18.000	6.000.000	18.000
2	5.000.000	30.000	5.700.000	35.000
4	4.400.000	30.000		
5			4.000.000	50.000
6	3.800.000	28.000	3.200.000	45.000
7			2.800.000	52.000
8	2.900.000	35.000	3.000.000	65.000
9			3.500.000	59.000
10	2.800.000	30.000	3.700.000	58.000
13			4.200.000	41.000
18			5.000.000	30.000
20	3.800.000	20.000		
27	6.000.000	20.000	6.200.000	22.000
33			6.400.000	18.000
42	6.500.000	12.000		
	Pourcentage d'anémie :			
	61,1 %		58,8 %	
	Coefficient d'augmentation des glob. blancs :			
		2,3		5,0

Nous retrouvons les mêmes phénomènes : même allure de la courbe de chute, même correspondance entre la déperdition en globules rouges et l'accroissement du nombre des globules blancs. L'anémie maximale s'installe entre le 7e et le 10e jour, comme précédemment.

Un fait plus intéressant est celui de l'accroissement du taux de chute globulaire. La perte en globules rouges atteint ici environ 60%, alors qu'elle était aux environs de 50% avec les doses de 3 centgr. au kg. L'accroissement du nombre des leucocytes, n'a suivi une même progression que pour le chien 14, où le nombre de globules blancs a augmenté 5 fois.

L'état général de deux chiens a présenté une notable différence : le chien 14 a supporté facilement l'injection, le chien 13 au contraire a paru gravement atteint. Cette différence de résistance serait-elle en rapport avec la différence entre les chiffres d'accroissement des globules blancs? Nous ne pouvons le retenir qu'à titre d'hypothèse, et exprimer l'idée que dans l'anémie par le bleu de méthyléne, ce n'est pas la seule déperdition des globules rouges qui influe sur l'état général. En effet, au stade maximal d'anémie, les animaux ont meilleur aspect — ils boivent, mangent, se remettent visiblement — que pendant les 5 ou 6 jours que dure l'élimination du bleu.

L'accroissement du taux de chute globulaire (de 50% à 60%) avec l'augmentation de la dose-kilogramme, nous a incités à chercher si cet accroissement persistait à des doses plus élevées encore.

Expérience n° 7. — Nous injectons d'emblée la dose de huit centigrammes au kg. d'animal.

Chien	15	injectés de 8 centg. au kg. par la saphène.
»	16	
»	17	
»	18	
»	19	

L'injection des cm³ de solution s'est faite en une heure de temps.

Résultats. — Les chiens 15, 16, 17, succombent après une heure.

L'autopsie montre pour seule lésion, un œdème pulmonaire massif, même lésion que celle trouvée chez certains animaux morts au cours des expériences d'hyperthermie.

Les chiens 18 (bleu Kahlbaum) et 19 (bleu R. A. L.) survivent, en présentant les modifications globulaires ci-dessous :

Numérations globulaires :

Jours	Chien N° 18		Chien N° 19
	Globules rouges	Glob. blancs	Globules rouges
0	8.000.000	12.000	7.000.000
1	7.200.000	18.000	
2	6.000.000	30.000	4.200.000
3		35.000	
4	3.800.000	35.000	4.000.000
5	3.000.000	43.000	
7			2.500.000
8	2.300.000	48.000	
10	2.600.000	45.000	2.600.000
12	3.000.000	45.000	3.000.000
20	3.900.000	39.000	mort
21	4.100.000	38.000	
26	4.500.000	31.000	
30	5.300.000	27.000	
37	6.100.000	22.000	
40	6.700.000	19.000	
	Pourcentage d'anémie		
	71,25 %		63 %
	Coefficient d'augmentation des glob. blancs :		
		4,0	

Le chien 19 meurt après douze jours, après avoir montré une anémie rapide, de près des deux tiers du nombre primitif des glob. rouges. L'autopsie ne montre aucune lésion particulière ; la rate seule est gonflée, congestionnée, ramollie.

Le chien 18 montre une chute globulaire intense et rapide (perte 71 %, stade maximal le 8e jour), mais à partir de ce jour, une régénération globulaire, remarquable par sa régularité, regagnant en moyenne 140.000 glob. par jour. L'anémie est de plus longue durée que dans les premières expériences, elle dure jusqu'au 40e jour. La courbe des globules blancs, après une ascension rapide, présente son maximum au jour de l'anémie maximale : cette concordance est remarquable par sa constance.

Si le coefficient d'augmentation des glob. blancs ne semble pas suivre régulièrement la progression de la dose injectée, l'anémie, au contraire, suit fidèlement l'accroissement du taux d'injection. Pour le bleu R. A. L. le taux de chute, passe de 58,8 à 63 %, pour le bleu Kahlbaum, il passe de 61 à 71 %, soit des augmentations de 4,2 à 10 %. L'accroissement de l'anémie n'est pas proportionnel à l'accroissement

de la dose injectée, mais nous sommes aux confins de la dose mortelle, et le taux d'anémie est — analogie mathématique — probablement, asymptotique à la dose mortelle.

Nous avons cependant fait l'essai d'une dose plus grande encore (dix centg. au kg.).

Expérience 8. — Deux chiens 20 et 21, sont injectés, par la saphène, de 10 cent. au kg. d'animal.

Le chien 20 succombe après deux heures.

Le chien 21 succombe après huit heures.

L'autopsie a montré les mêmes lésions d'œdème pulmonaire massif.

La dose de huit centigrammes au kilogr. d'animal, semble donc bien la dose limite : nos efforts pour augmenter le taux d'anémie ont été vains. L'accroissement de ce taux ne peut donc être considéré comme strictement progressif : à mesure que le taux d'anémie s'élève, sa progression semble rencontrer un facteur de résistance. En comparant les résultats des divers chiens injectés, on se rend compte que la chute globulaire est surtout intense les 4 et 5 premiers jours (voir surtout chien 8, 9 et chien 18, 19, elle se ralentit plus ou moins sensiblement avant d'atteindre le maximum.

Existe-t-il là une résistance globulaire plus grande à la destruction, et une nouvelle injection, faite à ce moment d'anémie maximale. aura-t-elle encore le même effet destructif de globules? Ou bien, rencontrant des globules plus résistants, détruira-t-elle ceux-ci en quantité moindre?

Nous avons essayé de le déterminer.

Expérience n° 9. — La 2e injection devant être faite à un moment où l'animal sera en état d'anémie, il nous a paru utile, pour éviter la mort rapide de l'animal à la 2e injection, par anémie prononcée. de ne provoquer qu'une première anémie mitigée. Pour ce, nous injectons deux centigr. par kg. d'animal, dans la veine.

Chien 22, poids 5 k. 400. 2 cent. au kg. bleu Hollborn, injection intra-veineuse.

Numérations globulaires :

Jours	Globules rouges
0	6.800.000
1	6.700.000
2	6.300.000
5	5.000.000
9	3.800.000
11	3.500.000
15	3.300.000

Pourcentage d'anémie : 51,5 %.

Le chien réagit comme d'habitude, mais la faible dose injectée, produit une chute globulaire plus lente. L'anémie maximale semble tardive (15e jour) : elle atteint 51,5 %.

A ce moment, d'après l'étude de la courbe et comparaison avec toutes les expériences précédentes, nous basant de plus sur l'excellent état général de l'animal, nous pouvons raisonnablement admettre que nous sommes au stade précédant immédiatement la régénération globulaire. Comme l'étude morphologique du sang, faite ultérieurement, l'a montré, nous sommes à un moment d'activité des organes hématopoïétiques ; il circule dans le sang de nombreux globules rouges néoformés, pâles, structurés, ayant le caractère des érythroblastes. Quelle sera la résistance de ces globules à une nouvelle injection?

15e *jour de l'expérience* n° 10. Injection dans la saphène de 2 centg. au kg. de bleu Hollborn.

Numérations globulaires :

Jours		Globules rouges
15	0	3.300.000
16	1	2.900.000
17	2	2.900.000
20	5	2.600.000
22	7	2.800.000
24	9	3.000.000
27	12	3.400.000
29	14	3.500.000
Pourcentage d'anémie :		21,2 %

La chute globulaire, accusée le lendemain de l'injection, se ralentit très rapidement, le second maximum se produit 5 jours après la nouvelle injection et atteint à peine 21,2 % de chute globulaire depuis la 2e injection.

Il semble donc hors de doute, qu'une seconde injection, faite chez le même animal, avec même dose, et au moment où l'anémie est la plus forte, que cette seconde injection produit un effet nettement inférieur à celui de la première injection. L'état général également semble moins entrepris.

Nous nous trouvons là devant un phénomène dont l'explication peut faire appel à diverses hypothèses. S'agit-il d'accoutumance? S'agit-il d'une résistance plus grande, nouvellement acquises des globules rouges, ou d'une résistance plus grande des globules rouges néoformés? Ou bien le travail de néoformation des organes hématopoïétiques déborde-t-il largement le travail destructif de l'intoxica-

tion? Sans doute, l'explication du fait combinera-t-elle l'une et l'autre de ces hypothèses. Nous espérons y revenir plus tard.

* * *

On sait que certains poisons, et notamment des poisons hémolytiques tels que le venin de serpents, deviennent inoffensifs s'ils sont sont introduits dans l'organisme par voie buccale ou digestive. Il était intéressant de contrôler le fait pour le poison hémolytique que représente le bleu de méthylène. De plus, le bleu de méthylène pourrait se trouver filtré au niveau du foie et perdre son action nocive sur les globules rouges.

Expérience n° 10. — Chien 23. Poids 4 k.500. Au moyen d'une sonde, on introduit dans l'estomac 5 centigr. au kg. (22 cm³ de la solution).

L'animal supporte fort mal l'ingestion, vomit une grande partie du bleu, et semble très malade.

Le nombre de globules, avant l'ingestion 6.700.000 tombe le 7ᵉ jour à 6.300.000.

Un mois plus tard, le même chien reçoit, de même par voie gastrique, la dose de 10 centg. au kg. L'animal ne vomit plus. Diarrhée intense, état général très entrepris. Elimination du bleu par les urines, dès les premières heures. La numération globulaire donne les chiffres suivants :

Jours	Globules rouges
0	6.600.000
9	3.600.000
22	6.300.000
Pourcentage d'anémie :	45 %

La chute globulaire existe donc aussi nette que pour les autres modes d'administration. Anémie maximale après 9 jours. Symptômes fonctionnels pareils à ceux des intoxications parentérales.

Les complications provoquées au niveau du tractus gastro-intestinal nous ont fait abandonner cette voie ; la perte de bleu par diarrhée ou vomissements, rendait en plus les résultats non comparables. Retenons simplement que, quelle que soit la voie choisie pour son introduction dans l'organisme, le bleu de méthylène garde son pouvoir toxique et provoque le même cortège symptomatique. Ce fait a son intérêt, puisque en clinique le bleu de méthylène est administré le plus fréquemment par la voie gastro-intestinale.

La parenté chimique que présente le bleu avec d'autres substances colorantes à action également hyperthermisante, nous a incités à rechercher si cette action hémolytique était propre au bleu de méthylène, ou si les corps à composition analogue, la présentait également. Nous avons essayé successivement la thionine et l'azur de méthylène.

Expérience n° 11. — Chien 24. Poids 7 k. 100. Injection intra-péritonéale, de 3 centg. au kg. de thionine Hoechst.

Résultats. — Numérations globulaires :

Jours	Globules rouges
0	6.800.000
2	6.500.000
4	4.700.000
6	4.000.000
9	4.100.000
11	4.600.000
Pourcentage d'anémie :	41 %

Maximum d'anémie atteint entre le 6e et le 9e jour, perte 41%. (Rappelons que l'injection intra-péritonéale de 5 centg. de bleu de méthylène avait donné une anémie de 48,5%).

Mêmes symptômes fonctionnels que pour l'intoxication par le bleu de méthylène.

Expérience n° 12. — Chien 25. Poids 5 k. 2 centg. au kg. intra-veineux de thionine Hoechst.

Numérations globulaires :

Jours	Globules rouges
0	6.800.000
2	6.200.000
3	6.000.000
5	5.100.000
7	4.000.000
9	3.300.000
10	3.400.000
12	3.700.000
Pourcentage d'anémie :	51,5 %

La faible dose injectée détermine, comme pour le chien 22 (expérience n° 9), une chute globulaire lente. Le taux d'anémie est le

même, et puisque l'état général paraît aussi entrepris ici que dans l'intoxication par le bleu, on doit accorder aux deux substances la même valeur toxique.

L'élimination de la thionine se fait en trois jours, l'hémoglobinurie est très marquée.

Expérience nº 13. — Chien 26 poids 3 k. 400, 3 centg. au kg. d'azur de méthylène.

Chien 27, poids 5 k. 200, même dose.

Résultats. Chien 26 :

Jours	Globules rouges
0	6.200.000
2	5.200.000
6	3.600.000
7	2.700.000
9	2.800.000
12	3.300.000
14	3.400.000
Pourcentage d'anémie :	56,4 %

Le chien 27, immédiatement après l'injection (15 centg.) présente une dyspnée intense, angoisse, convulsions répétées. Mort après 3 heures. A l'autopsie, œdème pulmonaire massif, sang très hémolysé.

Le chien 26 présente une chute globulaire rapide avec maximum, atteint le 8e jour, taux d'anémie de 56,4 %. En comparant les résultats avec ceux du chien 7, expérience nº 4, injecté avec la même dose de bleu, nous voyons que la chute globulaire pour l'azur de méthylène est nettement plus accentuée que pour le bleu Hollborn ; le taux d'anémie est supérieur également : azur de méthylène 56,4, bleu Hollborn, 48 et 51%. De plus, avec la dose de 3 centg. au Kg., nous avons un accident mortel, ce que le bleu Hollborn ne nous a jamais donné (cfr. expériences 4 et 5).

L'élimination est longue : 7 jours, l'hémoglobine est cependant à peine décelable.

L'azur de méthylène nous paraît notablement plus toxique que le bleu de méthylène.

Les composés chimiques, voisins du bleu de méthylène, présentent donc la même action hémolytique. Sans doute, d'autres produits que ceux étudiés par nous, dans ce groupe, peuvent posséder cette même

propriété, et rentrer ainsi dans la catégorie des poisons hémolytiques.

2. — Morphologie sanguine pendant l'anémie.

En même temps que nous faisions les recherches in vivo exposées ci-dessus, nous avons procédé à une série d'examens morphologiques du sang des animaux injectés, notamment au point de vue de la morphologie des érythrocytes et des variations de la formule leucocytaire.

L'évolution des globules rouges est des plus intéressante à suivre. Les premiers jours, les globules rouges présentent des formes granulées, à granulations basophiles. Ces formes granulées peuvent être estimées, en moyenne, à 20% du nombre total des globules.

Les jours suivants, une poïkilocytose intense s'installe; les globules sont irréguliers, crénelés ; et cette poïkilocytose s'accentue à mesure que l'on approche du stade maximal d'anémie. A côté des globules rouges,se montrent des granulations très réfringentes,colorées en rouge au Giemsa, d'un diamètre égal au 1/6e d'un globule. Nombreuses le 3e jour, très abondantes le 4e jour, elles augmentent les jours suivants pour atteindre et dépasser en nombre, le double des globules rouges normaux. Nous inclinons à voir dans ces granulations réfringentes des produits de fragmentation de globules. En mesurant à ce moment (6e jour) la valeur globulaire en hémoglobine, avec l'appareil de Sahli, nous trouvons une valeur normale : le taux de l'hémoglobine correspond au nombre des globules.

L'étude des globules blancs est également très intéressante. Leur nombre augmente à mesure que progresse l'anémie (voir tableaux de numération). La formule de début de l'anémie — polynucléaires finement granuleux, clairs (Giemsa long) 60 %, lymphocytes 30% ; gros mononucléaires basophiles 10% — se transforme progressivement en même temps que s'accentue l'anémie. Le taux des gros mononucléaires basophiles atteint de 30 jusqu'à 40%, les polynucléaires descendant jusque 35—30%. Les lymphocytes ne varient guère : 30—32%. Cette augmentation notable des globules blancs, et surtout des gros mononucléaires nous semble liée, non seulement à une stimulation des organes hématopoïétiques — car elle précède la régénération globulaire et décroît pendant celle-ci — mais aussi à une hyperactivité du tissu lymphogène, conditionnée elle-même par la résorption au niveau de la rate, des stromas globulaires détruits. L'augmentation des globules blancs serait ainsi la traduction d'une macrophagie intense ? Rappelons ici qu'aux autopsies, nous avons trouvé suivant la date, ou bien, une rate molle, turgescente, fortement augmentée de volume (huitième au dixième jour, stade d'anémie maximale), ou bien une rate dure,

fibreuse, réduite au tiers du volume primitif (trentième au trente-cinquième jour, fin de la régénération).

L'étude des changements morphologiques de la formule sanguine pour intéressante qu'elle soit, ne nous fournit aucun élément permettant de déterminer le mécanisme de la destruction globulaire relevée dans toutes les expériences in vivo. C'est pourquoi nous avons examiné l'action du bleu de méthylène in vitro sur les globules.

3. — Mécanisme de l'action du bleu de méthylène.

Le mécanisme de l'action hémolytique de diverses substances a fait l'objet de nombreuses interprétations. On a invoqué la stimulation énergique des organes hémolytiques, plus récemment, on a parlé d'une sensibilisation des globules rouges par le sérum. On a également invoqué l'action directe sur les globules : action soit lente, soit rapide.

L'hypothèse d'une stimulation des organes hémolytiques, et notamment d'une hyperactivité hémolytique de la rate, a fait l'objet de multiples expériences. De nombreux auteurs ont cherché à déterminer si le sérum de la veine splénique avait une teneur plus forte en hémoglobine que l'artère splénique ou que les artères périphériques. Les résultats trouvés diffèrent notablement, quoique CHARLET (2) et WEILL (12) apportent des résultats nettement positifs. Les expériences de perfusion de WEILL, au moyen d'émulsion de globules rouges circulant dans la rate, semblent donner également un résultat positif. Les recherches les plus nombreuses ont porté sur l'activité hémolytique des extraits de rate fraîche : NOLF (10), GILBERT, CHABROL et BÉNARD (6) WEILL (12) trouvent une hémolyse ; leurs expériences suivantes, il est vrai, en restreignent la portée. Par contre WIDAL, ABRAMI et BRÛLÉ (3) reprenant les expériences de GILBERT, CHABROL, trouvent des résultats entièrement opposés, et dénient tout rôle hémolytique aux extraits de rate. Ils nient de même la stimulation que pourrait exercer sur la fonction hémolytique de la rate, l'injection d'un poison tel que la toluylènediamine.

Nous avons voulu vérifier nous-mêmes l'hypothèse d'une action hémolytique par sensibilisation sérique. Chez un chien, en état d'anémie par le bleu de méthylène, nous avons prélevé du sang, dont nous avons, après centrifugation, réinjecté le sérum chez un animal neuf. Celui-ci n'a présenté aucune diminution de globules rouges.

Reste l'hypothèse d'une action directe du bleu sur le sang circulant. Cette action ne peut être brutale et massive : en effet, il n'y a pas une hémoglobinurie marquée le premier jour, et d'autre part, l'anémie s'avère lentement progressive. D'autre part, nous constatons que l'élimination du bleu s'arrête rapidement, et que l'anémie s'aggrave

encore pendant plusieurs jours après la fin de l'élimination. Nous ne pouvons donc avoir affaire uniquement à une action directe lente du poison sur les globules, et nous nous sentons ramenés à quelque action indirecte, stimulation d'organes hémolytiques, inhibition d'organes formateurs. Mais dans ces derniers cas, la mise au contact *in vitro*, du bleu et des globules rouges ne doit pas donner l'hémolyse: c'est l'existence d'une action directe *in vitro*, du bleu sur les globules que nous avons voulu rechercher.

A. — RÉSISTANCE GLOBULAIRE DU CHIEN NORMAL.

Avant de rechercher, par la détermination de la résistance globulaire l'action hémolytique du bleu, nous avons voulu préciser la résistance des globules rouges du chien aux solutions hypotoniques.

Nous nous sommes servis de la solution de NaCl, dont nous avons préparé la série suivante :

Solution de NaCl à 8,5 °/oo (N.) :

	Gouttes	10	9	8	7	6	5	4	3	2
Eau distillée :	»	0	1	2	3	4	5	6	7	8

Ce qui nous a donné des solutions de concentrations :

°/oo	8,5	7,65	6,8	5,95	5,1	4,25	3,4	2,55	1,7
	N	9/10	8/10	7/10	6/10	5/10	4/10	3/10	2/10

L'hémolyse a été recherchée d'abord pour le sang de chien défibriné. L'expérience a porté sur 20 échantillons.

Elle donne les résultats suivants.

Expérience n° 14.

Concentrations en NaCl.	8/10 N.	7/10 N.	6/10 N.	5/10 N.	4/10 N.
Hémolyse dans :					
(1) 13 échantillons	o	o	±	+	++
(2) 5 »	o	±	+	++	++
(3) 2 »	o	o	o	±	++

Nous pouvons considérer la formule (1) comme représentant le résultat moyen de l'expérience.

Rechercher l'hémolyse en présence de bleu de méthylène, ne

peut se faire, vu le fort pouvoir colorant, qu'au moyen d'une suspension de globules suffisamment dilués. Or, nous ne pouvons faire cette dilution au moyen d'une solution isotonique de chlorure de sodium, le bleu de méthylène formant avec NaCl des combinaisons chlorées : la déperdition en bleu fausserait l'expérience. Nous nous décidons à employer comme solution isotonique, la solution de sulfate de soude à 3 %. Celle-ci de plus présente la propriété (expériences de HAMBURGER) de retarder l'hémolyse globulaire : nous avons d'abord voulu vérifier ce point pour le sang de chien. Nous avons déterminé en même temps, l'accélération de l'hémolyse, signalée de même par HAMBURGER, après lavage des globules par des solutions isotoniques de NaCl.

Expérience nº 15. — Les globules rouges sont lavés trois fois avec une solution de NaCl 8,5‰ et mis en contact de la même série que dans l'expérience nº 14.

Une autre série est préparée avec des globules lavés trois fois au Na2SO4 3%.

Concentration en NaCl.	8/10 N.	7/10 N.	6/10 N.	5/10 N.	4/10 N.
Hémolyse pour les globules.					
Sang défibriné	o	o	±	+	+ +
Lavés 3 fois NaCl	o	±	+	+ +	+ +
Lavés 3 fois Na2SO4 . . .	o	o	o	+	+ +

Nos essais, répétés sur de nombreux échantillons, ont donné d'une façon constante le même résultat : les globules lavés au chlorure de sodium se montrent moins résistants, les globules lavés au sulfate de soude se montrent, au contraire, plus résistants à l'hémolyse par la solution hypotonique de NaCl. C'est ce que HAMBURGER avait trouvé déjà. Nous devrons évidemment tenir compte de ces différences, lors des expériences d'hémolyse par les solutions diluées de bleu de méthylène.

Plusieurs auteurs ont également signalé des modifications de résistance après coagulation.

Pour nous procurer un matériel d'hémolyse non altéré par la coagulation, nous nous sommes adressé à un anticoagulant récemment préconisé : la novirudine. Nous ajoutons au sang une quantité égale de la solution de novirudine à 1‰ et nous recherchons l'hémolyse dans les échantillons ainsi préparés, par les mêmes séries hypotoniques que précédemment.

Le résultat est superposable à celui que donnent les échantillons de sang défibriné. En voici la preuve :

Expérience n° 16.

Concentration en NaCl	8/10 N.	7/10 N.	6/10 N.	5/10 N.	4/10 N.
Hémolyse du sang défibriné .	o	o	±	+	++
» du sang + novirudine .	o	o	±	+	++

B. — RÉSISTANCE GLOBULAIRE DU CHIEN INJECTÉ.

Ayant ainsi déterminé, chez un animal normal, la résistance globulaire moyenne dans différentes conditions, nous nous sommes proposé de rechercher ce que devient cette résistance globulaire aux solutions hypotoniques, chez l'animal en pleine intoxication par le bleu.

Chez un chien injecté de 5 centg. au kg., nous avons, à intervalles différents, prélevé des échantillons de sang.

Expérience n° 17. — Sang défibriné.

Les séries sont préparées, comme dans l'expérience n° 15. Nous rappelons en tête du tableau, la formule que nous adoptons comme moyenne.

Concentrations en NaCl.	8/10 N.	7/10 N.	6/10 N.	5/10 N.	4/10 N.
Hémolyse du sang défibriné, animal normal	o	o	±	+	++
Id. animal injecté. Temps des prélèvements :					
6 heures	o	±	+	++	totale
20 »	o	+	+	++	totale
48 »	o	+	+	++	totale
4 jours	o	o	+	++	++
Stade d'anémie maximale (10me jour)	o	o	o	±	++

Cette expérience est intéressante, par le fait qu'elle démontre la diminution notable de la résistance globulaire, les premières heures qui suivent l'injection. Il est à remarquer que le minimum de la résistance globulaire (48me heure après l'injection) coïncide, non pas avec le moment où l'anémie est la plus forte, mais avec la période où la destruction globulaire est la plus intense, où la courbe de chute, montre la perte globulaire la plus rapide. Au contraire, au moment de l'anémie maximale, la résistance globulaire a notablement augmenté : une concentration de 4,25 ‰ en NaCl (5/10 N.) qui normalement donne une hémolyse franche, ne donne plus ici qu'une hémolyse à peine marquée.

C. — ACTION DU BLEU DE MÉTHYLÈNE IN VITRO.

Après avoir ainsi déterminé la résistance globulaire du chien normal et du chien intoxiqué, aux solutions hypotoniques, nous avons cherché à déterminer, si le bleu de méthylène, mis au contact des globules, produisait une hémolyse comparable.

Le bleu de méthylène employé est d'origine diverse : nous avons expérimenté les bleus Kahlbaum, Hollborn, R. A. L., Bruneau, Doumer, Merck, Ehrlich. La solution employé titrait 1‰.

Nous avons utilisé la technique suivante : à 1 cm^3 de globules (défibrinés ou additionnés de novirudine) nous ajoutons 10 cm^3 de Na_2SO_4 à 3% (nous avons exposé plus haut le motif de cette addition). Dans vingt tubes contenant chacun 1 cm^3 globules + 10 cm^3 solution Na_2SO_4 3%, nous ajoutons successivement 0, puis, 1, 2, 3 jusque 20 gouttes de la solution à 1‰ de bleu de méthylène.

Nous obtenons ainsi des concentrations en bleu de méthylène, variant de 0 gr. ‰ à 0 gr.0027 ‰ pour 1 goutte de bleu ;

0 gr.0054	»	»	2	»
0 gr.0081	»	»	3	»
0 gr.0135	»	»	5	»
0 gr.0270	»	»	10	»
0 gr.054	»	»	20	»

Les tubes ainsi préparés, sont examinés, d'abord immédiatement après la mise au contact, ensuite une heure, puis 3, 6, 24 heures après la mise au contact.

Pour qu'il soit possible de reconnaître l'hémolyse, le bleu de méthylène est transformé, à la fin de l'expérience, en son leuco-dérivé par l'addition d'une trace de sulfure d'ammonium.

Expérience n° 18. — Sang défibriné, 20 tubes avec 1 cm^3 globules, 10 cc. Na_2SO_4 3‰ et de 1 à 20 gouttes de sol. bleu à 1‰.

Nous employons 20 échantillons.

Concentration en bleu.	Hémolyse.
0 gr. 0027 ‰	—
0 gr. 0108 ‰	—
0 gr. 0216 ‰	5 échantillons.
0 gr. 0270 ‰	3 échantillons.
0 gr. 0324 ‰	8 échantillons.
0 gr. 0405 ‰	4 échantillons.
0 gr. 0540 ‰	(tous les échantillons).

On peut considérer que dans la plupart des cas l'hémolyse débute pour une concentration moyenne de bleu de 0 gr.032‰.

L'hémolyse, dans les tubes, ne se montre pas immédiatement, quelquefois elle devient apparente déjà au bout de trois heures, après 6 heures elle est constante, et n'augmente plus. La chaleur la fait apparaître plus rapidement, mais ne l'augmente pas.

Une deuxième série de déterminations a porté sur des globules lavés au Na_2SO_4 à 3%.

Expérience n° 19. — 1 cm^3 globules de sang défibriné et lavé 3 fois au Na_2SO_4‰ + 10 cm^3 Na_2SO_4 3%. Mêmes concentrations de bleu de méthylène. Les résultats sont très peu différents de ceux obtenus dans l'expérience n° 18. Nous pouvons en conclure — car l'action d'un triple lavage est nettement différente de celle d'une simple dilution — que le lavage par Na_2SO_4 n'augmente pas la résistance globulaire vis-à-vis de solutions de bleu de méthylène.

Une troisième série a porté sur des globules de sang incoagulable.

Expérience n° 20. — Globules de sang additionné à parties égales de novirudine.

1 cm^3 de globules + 10 cm^3 Na_2SO_4 + solut. bleu de méthylène.

Concentrations comme dans expér. 19.

Expérience n° 21.

Concentration en bleu.	Hémolyse.
0 gr. 0270 ‰	7 cas.
0 gr. 0324 ‰	3 cas.

La concentration moyenne, déterminant une hémolyse légère, semble ici, légèrement inférieure à celle trouvée dans l'expérience 19 (0 gr. 0027 au lieu 0 gr. 0032 ‰).

Si nous dépassons, dans la série des tubes, la concentration limite jusqu'ici adoptée (0 gr. 054 ‰), nous voyons que la teinte rouge donnée par l'hémoglobine disparaît rapidement. Le liquide vire vers la coloration brune de la méthémoglobine, coloration que nous avons contrôlée comme telle au spectroscope.

Dans toutes ces expériences (de 19 à 21) nous voyons que mis au contact in vitro avec les globules rouges, le bleu de méthylène

produit une hémolyse très nette, au bout d'un temps variant de 3 à 6 heures. Le bleu de méthylène est donc hémolytique in vitro.

Cette action directe, hémolytique, décelable déjà pour une concentration de 0 gr. 03 au litre, très nette pour 0 gr. 06‰, nous paraît uniquement due à l'action directe du bleu sur les globules. Cette action hémolytique ne semble se manifester qu'entre ces limites, car nous avons vu plus haut (à la suite de l'expérience nº 21) qu'à des concentrations supérieures à 0 gr. 06 ‰, l'hémolyse était masquée par la coloration spéciale de la méthémoglobine. Avant d'être méthémoglobinisant — comme COMBEMALE (7) l'avait déjà indiqué — le bleu de méthylène est un hémolytique énergique, et sans doute, ne transforme-t-il l'hémoglobine en méthémoglobine, qu'une fois l'hémoglobine répandue dans le sérum.

D. — ACTION DU SÉRUM SUR L'HÉMOLYSE IN VITRO.

Plusieurs auteurs ont signalé, pour différents processus hémolytiques, un pouvoir inhibant du sérum. Nous avons voulu examiner ce fait pour l'hémolyse in vitro par le bleu de méthylène.

Expérience nº 23. — A cet effet, nous préparons les séries suivantes:

a) globules rouges défibrinés + sérum.
b) » » id. + sérum + bleu à 0 gr. 0135‰.
c) » » id. + sérum + bleu à 0 gr. 0.324‰.
d) » » id. + sérum + bleu à 0 gr. 054‰.
e) » » id. + bleu à 0 gr. 0135‰.
f) » » id. + bleu à 0 gr. 0324 ‰.
g) » » id. + bleu à 0 gr. 054‰.
h) » » défibrinés.

L'expérience a été faite sur 8 échantillons ; nous en résumons les résultats dans le tableau ci-dessous. Rappelons que les concentrations de bleu sont choisies telles, que dans les séries *b* et *e* (bleu à 0.0135‰), il n'y a pas d'hémolyse, dans les séries *c* et *f* (bleu à 0 gr. 0,324‰) l'hémolyse est légère ; dans les séries *d* et *g* (bleu à 0 gr.054) l'hémolyse est marquée.

Séries	Composition des séries.				Résultats.
	Glob. rouges.	Na_2SO_4 3 %	Gouttes de sérum	Concentration en bleu	
a	1 cm^3.	10 cm^3.	1	o	Pas d'hémolyse dans la série a.
			2	o	
			3	o	
			4	o	
			5	o	
			6	o	
b	1 cm^3.	100 cm^3.	1	o gr. 0135 °/oo	Pas d'hémolyse dans la série b.
			2	»	
			3	»	
			4	»	
			5	»	
			6	»	
c	1 cm^3.	10 cm^3.	1	o gr. 0324 °/oo	Hémolyse légère dans la plupart des tubes, plus marquée dans quelques-uns.
			2	»	
			3	»	
			4	»	
			5	»	
			6	»	
d	1 cm^3.	10 cm^3.	1	o gr. 054 °/oo	Hémolyse marquée dans tous les tubes au bout de 6 h.
			2	»	
			3	»	
			4	»	
			5	»	
			6	»	
e	1 cm^3.	10 cm^3.	o	o gr. 0135 °/oo	Pas d'hémolyse.
f	1 cm^3.	10 cm^3.	o	o gr. 0324 °/oo	Hémolyse légère.
g	1 cm^3.	10 cm^3.	o	o gr. 054 °/oo	Hémolyse marquée.
h	1 cm^3.	10 cm^3.	o	o	Pas d'hémolyse.

Ainsi que le montre le tableau ci-dessus, dans aucune de nos huit expériences, l'addition de sérum ne provoque de modification dans l'hémolyse. L'hémolyse se fait à la même vitesse, et débute aux mêmes concentrations, aussi bien dans les tubes *b* que *e*, *c* que *f*, *d* que *g*.

Dans deux tubes seulement, de la série *c* nous trouvons une hémolyse plus rapide, mais dans ces deux cas (provenant du même

échantillon) le tube témoin (de la série *f*) présentait lui aussi une hémolyse plus marquée que les tubes *f* des autres échantillons. Le sérum n'inhibe donc nullement l'hémolyse in vitro par le bleu de méthylène.

C. — CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES.

Les expériences in vivo nous ont donc montré une hémolyse très nette, une anémie progressive suivie d'une régénération globulaire régulière s'étendant sur une période d'environ trois semaines.

Nos recherches sur la morphologie et l'image sanguines pendant l'intoxication, nous ont fait constater plus clairement encore le caractère progressif de l'hémolyse produite.

Les expériences in vitro, nous ont montré d'une façon évidente, une action directe du bleu de méthylène sur les globules rouges.

Pouvons-nous, avec ces éléments, tenter d'expliquer le mécanisme de l'action hémolytique du bleu?

Il y a, indubitablement, une action directe du bleu de méthylène : le seul contact du bleu avec les globules, produit une destruction globulaire nette, intense suivant la concentration. Mais cette action n'a pas, ni in vivo, ni in vitro, un caractère de particulière brutalité (en excluant les doses trop élevées), car l'hémoglobinurie n'est maximale que le 3me jour. Or, à ce moment, une grande partie du bleu est déjà éliminée, la concentration dans le sang est sensiblement réduite. La perte globulaire est la plus manifeste alors que toute trace de bleu a disparu de l'urine ; la destruction globulaire continue donc après que le bleu est éliminé.

L'anémie ne peut donc pas reconnaître comme cause unique l'action hémolytique immédiate du bleu de méthylène. En admettant que ce contact immédiat agisse pendant les trois et même quatre premiers jours (durée de l'élimination) à quoi, faut-il attribuer l'action destructive qui se manifeste les jours suivants?

Nous croyons pouvoir affirmer que cette destruction se poursuit au niveau des organes qui normalement, débarrassent l'organisme des globules usés (rate, foie). La destruction des globules rouges suppose un vieillissement, une déchéance, disons une fragilité augmentée ; peut-être une atteinte préalable du stroma.

C'est ce vieillissement, cette fragilisation du globule que nous voyons se produire à la suite de l'injection du bleu de méthylène. En un ou deux jours, les hématies circulantes voient leur résistance brisée, et subissent un début d'hémolyse. Le bleu agissant sur la totalité des globules, diminue la résistance globale . Parmi la masse des globules, les moins atteints circulent quelques jours encore, avant d'être

retenus et de voir leur stroma détruit au niveau de la rate ou du foie. Cet échelonnement de la résistance parmi les globules est une notion ancienne, que les récentes expériences de HAMBURGER ont parfaitement mise en lumière.

Mais en même temps que se détruisent les globules rouges, les organes hémopoïétiques parent à l'anémie menaçante. Dès le 4e jour, on voit apparaître çà et là dans la préparation des formes globulaires jeunes : globules pâles, réticulés, structurés. Leur nombre augmente à mesure que croît l'anémie : le 10me jour, ils forment la grosse majorité des globules circulants. En même temps, ils présentent une résistance globulaire nettement plus accusée : c'est leur apparition qui relève dès le 4me jour, la courbe de la résistance globulaire, et qui, au stade maximal d'anémie, donne au chien une résistance globulaire fortement supérieure à la normale : cette résistance globulaire hypernormale se traduit par une résistance notable à une 2me injection de bleu (expérience 10). Le nombre des hématoblastes témoigne de l'intensité du travail de régénération. En 20 — 25 jours, le chien regagne, en effet, son nombre habituel de globules, malgré l'état général très atteint, l'alimentation réduite, et la diminution de poids.

D. — CONCLUSIONS.

1. L'introduction dans l'organisme du chien, par une voie quelconque, d'une quantité donnée de bleu de méthylène, produit chez l'animal en expérience, une action hémolytique.

2. L'injection intra-veineuse de doses dépassant 8 centg. au kg., détermine une hémolyse massive et la mort rapide de l'animal, avec méthémoglobinémie, et à l'autopsie, œdème pulmonaire massif.

3. L'injection intra-veineuse de doses égales ou inférieures à 8 centg. au Kg., détermine une anémie progressive. Le degré de cette anémie est proportionnel à la dose injectée ; le stade maximal est atteint vers le 9me jour ; la perte en globules rouges peut atteindre 72 %.

4. Cette anémie progressive s'accompagne d'une hyperleucocytose.

5. L'anémie s'accompagne également d'une hémoglobinémie, manifeste le deuxième jour, et d'une hémoglobinurie notable au deuxième jour, maximale le troisième.

6. La thionine et l'azur de méthylène ont une action hémolytique et anémiante comme le bleu de méthylène.

7. Les premiers jours de l'anémie, les globules rouges présentent des formes granulées basophiles (20 %), les jours suivants une poïkilocytose s'installe. Les globules sont irréguliers crénelés. Les gros mononucléaires augmentent jusque 30-40 %, les polynucléaires diminuent jusque 35 %, les lymphocytes ne varient pas.

8. La résistance globulaire diminue dès les premières heures

après l'injection de bleu de méthylène, la résistance est la plus faible 48 h. après l'injection ; au maximum de l'anémie, la résistance globulaire est plus grande qu'à la normale.

9. La mise au contact *in vitro*, de globules rouges et du bleu produit une hémolyse toujours manifeste après 6 heures, et variable suivant la concentration.

10. Le lavage des globules par Na_2SO_4 augmente la résistance globulaire vis-à-vis des solutions hypotoniques, mais ne la modifie pas vis-à-vis du bleu de méthylène.

11. L'hémolyse *in vivo*, n'est pas due à l'intervention d'un organe hémolytique ; le sang, à aucun moment, ne renferme d'hémolysines.

12. L'hémolyse — *in vivo* et *in vitro* — est le résultat de l'action directe du bleu de méthylène sur les globules. Le bleu de méthylène est hémolytique avant d'être méthémoglobinisant.

13. Le sérum n'a pas d'action antihémolytique *in vitro* vis-à-vis du bleu de méthylène.

14. L'autopsie des animaux sacrifiés en état d'anémie et de régénération, montre les lésions macroscopiques de la rate, qui passe par des stades de congestion de ramollissement, et de dégénérescence fibreuse.

L'étude du rôle de la rate au cours de l'anémie et de la régénération fera l'objet d'un deuxième travail.

BIBLIOGRAPHIE.

1. BÉNARD. — *Presse médicale*, 1913, n° 37, p. 376.

2. CHALIER ET CHARLET. — *Journal de Physiol. et de Pathol. gén.* 1911 p. 728.

3. COMBEMALE. — *C. R. Société de Biologie*, 1891, p. 300.

4-5. DIETRIECH. — *Archiv. für experim. Patholog. und Pharmakol.* vol., 39, p. 247.

6. GILBERT, CHABROL et BÉNARD. — *C. R. Soc. Biologie*, 1910, 1911 (1), p. 416 ; 1912 (1), p. 161, 770.

7. HAYEM. — *C. R. Acad. Sciences*, 1886. p. 698.

8. HEUBNER. — *Archiv. für experim. Patholog. und Pharmakol.* 1913, vol. 72, p. 239.

9. J. F. HEYMANS et C. HEYMANS. — *Archives intern. de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 1921-1922.

10. NOLF. — *C. R. Soc. Biologie*, 1911, p. 599.
NOLF. — *C. R. Soc. Biologie*, 1912, (1) p. 121.

11. LEWIN. — *Archiv. für Experim. Pathologie und Pharmakol*, XXV, p. 306.

12. WEILL. — *Archives internationales de Physiologie*, v. 12, p. 196.

13. WIDAL, ABRAMI, BRÛLÉ. — *C. R. Soc. Biologie*, 1912 (1) p. 732.

INSTITUT DE PHARMACODYNAMIE DE L'UNIVERSITÉ DE GAND.
DIRECTEUR : J. F. HEYMANS.

SUR LE RÔLE DE LA RATE DANS L'INTOXICATION, L'ANÉMIE ET LA RÉGÉNÉRATION GLOBULAIRE

par

E. HUYGHEBAERT.

I. — Introduction.

Dans un premier travail (77), nous avons reconnu l'action hémolytique, *in vivo* et *in vitro*, du bleu de méthylène chez le Chien, et nous avons apporté les preuves de l'action destructive directe, que le bleu de méthylène exerce, *in vitro*, sur les globules rouges. Nous en concluions, que l'action hémolytique du bleu, n'est pas le résultat d'une stimulation d'organes hémolytiques, mais bien le fait de l'action directe sur le sang.

Les constatations d'autopsie montrent au stade d'anémie, une rate congestionnée, molle, turgescente, constatations qui plaident en faveur d'une intervention de la rate dans l'ensemble des phénomènes relevés chez le chien injecté de bleu de méthylène.

La rate exerce-t-elle une influence sur l'hémolyse qui suit l'injection de bleu de méthylène? Intervient-elle, pour l'activer ou l'inhiber, quel est son rôle dans la régénération post-anémique? Tel sont les problèmes que posent les résultats et les constatations des expériences précédentes.

Le rôle de la rate dans les anémies expérimentales, et d'une façon plus générale, dans les processus hémolytiques, est loin d'être éclairci. La bibliographie de la question est touffue et contradictoire. On peut dire qu'aucune donnée précise n'est établie de façon inattaquée.

L'existence d'une fonction hémolytique de la rate, admise il y a vingt ans, d'une façon à peu près générale, surtout après les travaux de HUNTER (27) a été l'objet, depuis quelques années, de nombreuses controverses. On a étudié pour contrôler l'existence de cette

fonction, les différences entre le sang entrant et le sang sortant de la rate, entre le sang de la veine splénique et le sang artériel périphérique et cela, au triple point de vue, de la teneur en hémoglobine. de la richesse et de la résistance globulaires. Les mesures sont délicates : les résultats apportés par de nombreux auteurs tels que WEILL (73), KRUMBHAAR et MUSSER (31), BOTAZZI (11), BANTI (5). et de nombreux autres, sont éminemment contradictoires. Dans les expériences de perfusion de la rate, au moyen d'émulsions de globules rouges, WEILL trouve que les premières parties du liquide sortant de la rate, sont nettement teintées d'hémoglobine, ce qui n'est pas le cas pour le rein, le foie, le pancréas.

De nombreux auteurs ont entrepris l'étude de la fonction hémolytique de la rate, en étudiant l'activité *in vitro*, des extraits spléniques (*). La technique de NOLF (44-45) qui trouvait à l'extrait de rate un fort pouvoir hémolytique, fut suivie par GILBERT et CHABROL (21), (22), BÉNARD (8), WEILL (73), qui confirmèrent les travaux de NOLF. WIDAL, ABRAMI et BRÛLÉ (74-75), reprenant les expériences précédentes, ne trouvèrent aucune hémolyse au contact de l'extrait splénique. ACHARD (1), FOIX et SALIN (17), ne trouvent cette hémolyse que dans les extraits non-aseptiques, et l'attribuent à l'action des bactéries. Par contre, en 1913, BANTI (6), puis BÉNARD (8), retrouvent les propriétés hémolytiques de l'extrait de rate de chien, mais chez le lapin, le mouton, le porc, l'extrait se montre inactif.

L'action in vivo des extraits spléniques a été également étudiée, notamment par DANILEWSKY (15) qui, après injection intra-péritonéale d'extraits spléniques, trouve une augmentation notable (jusque 50 %) du nombre des érythrocytes, avec augmentation de 40 % de la teneur en hémoglobine. Mais pour PATON, GULLAND et FOWLER (49), l'injection d'extrait de rate est sans effet sur le nombre des érythrocytes. KRUMBHAAR (31) trouve des résultats analogues à ceux de DANILEWSKY, moins marqués cependant, et transitoires. L'ingestion d'extraits de rate, d'après des travaux tout récents, déterminerait également une légère polyglobulie (E. & W. LEAKE (34)).

Il semble donc bien, que d'une façon générale (sauf peut-être chez le chien) l'extrait de rate n'a, ni in vivo, ni in vitro, de propriétes hémolytiques. Faut-il en déduire que la rate ne joue aucun rôle dans la destruction des globules rouges? La plupart des auteurs ont, depuis

(*) Au moment de rédiger ce travail, nous avons eu connaissance du mémoire très documenté de VOORHOEVE (71). Celui-ci, après un historique très complet de la question et après avoir insisté sur les faits rappelés ci-dessus, de la difficulté des mesures effectuées sur le sang sortant de la rate (physiologiquement ou après perfusion) reprend la question des propriétés hémolytiques, *in vitro*, des extraits de rate. Dans une série de 26 expériences, VOORHOEVE ne peut jamais retrouver une hémolyse due, de façon certaine, à l'action de l'extrait splénique. Dans la plupart des expériences, variant la concentration et le mode de préparation, il ne trouve aucune hémolyse ; l'hémolyse retrouvée dans quelques cas s'explique par des circonstances fortuites.

KÖLLICKER et ECKER, accordé à la phagocytose splénique, le pouvoir de détruire les globules rouges usés, moins résistants (hémolyse passive de HUNTER). D'après eux, la rate agit uniquement, mécaniquement, comme un filtre (LATSCHENBERGER, EHRLICH) et si HUNTER (27) a émis l'hypothèse d'une hémolyse active, au niveau de la rate, il ne semble pas que la chose soit actuellement admise.

Abandonnant la méthode des extraits, de nombreux auteurs ont voulu déduire l'action physiologique de la rate des conséquences de son extirpation. L'étude des fonctions de la rate par la splénectomie a été inaugurée depuis longtemps, et les suites de la splénectomie ont été étudiées surtout au point de vue des variations du nombre des globules rouges, de la teneur en hémoglobine, de la résistance et de la régénération globulaires, des modifications dans l'excrétion du fer, enfin plus récemment, au point de vue du rôle de la rate dans la nutrition.

L'étude des variations globulaires après la splénectomie a donné des résultats fort contradictoires. MALASSEZ et PICARD, BIZZOZERO et SALVIOLI, MAGGIORIANI, GIBSON, GRIGORESCU, LAUDENBACH (33), d'autres encore, trouvent une diminution du nombre des globules rouges. PUGLIESE (60) après la splénectomie, constate une diminution, qui cède rapidement, et qui, d'après WINOGRADOW, serait suivie d'une augmentation. MUSSER (37) relève une notable diminution de l'hémoglobine, et une anémie réduisant le chiffre globulaire jusque 2.800.000, 3.500.000 ; cette anémie est maximale le 26me jour ; la régénération globulaire, dans un cas, n'est complète que le 82me jour après la splénectomie. KRUMBHAAR et MUSSER (38) reprennent (chez 7 chiens) cette étude, et arrivent aux mêmes conclusions, trouvant même une anémie plus longue en durée : 5 à 10 mois.

D'autres trouvent, au contraire, une augmentation du nombre des globules après extirpation de la rate : tels TIZZONI et FILETI, GABBI (19), FREYTAG (18), qui dans les premières heures après le splénectomie, trouvent une augmentation, sensible, même après narcose à l'hydrate de chloral. A cette polyglobulie, fait suite une anémie de peu de jours, que FREYTAG attribue à l'absence de fer normalement retenu dans la rate. La rate, « agent hémolytique », retiendrait le fer sous la forme la plus assimilable pour la formation d'hématoblastes. Ce fait semblerait prouver la part de la rate dans la régénération globulaire ; pourtant FREYTAG dénie à la rate toute intervention dans la régénération, se basant sur le fait que, chez les animaux splénectomisés, la régénération est tout aussi rapide après saignée que chez les animaux normaux.

ASHER et VOGEL (3) trouvent, après une saignée légère, une augmentation transitoire des érythrocytes chez le chien splénectomisé, une diminution légère chez le chien normal. SOLLBERGER (68) trouve, immédiatement après l'extirpation de la rate, une hyperglobulie,

et les animaux splénectomisés se montrent plus résistants à la saignée et aux poisons hémolytiques que les animaux normaux.

D'un autre côté, PATON et GOODALL (48) constatent que la splénectomie est sans influence sur la morphologie sanguine : ils ne trouvent pas de différences dans les réactions aux intoxications par la phénylhydrazine et la toluylène-diamine, chez les animaux splénectomisés et les animaux avec rate. Ils considèrent la rate comme un dépôt de fer où l'organisme puise pour la reconstitution des érythroblastes. PATON, GULLAND et FOWLER (49), en plus de leurs expériences sur la différence de composition du sang entrant dans et sortant de la rate (expériences qui ne leur montrèrent aucune différence) ne trouvent aucune augmentation des érythrocytes après splénectomie. NAGELI (39) remarque une stimulation des appareils lymphocytogènes et de la moëlle osseuse, sans modifications des globules rouges. Pour PORT (58) la splénectomie, chez le lapin, est sans action sur la formule hématologique ; les organes hématopoïétiques ne montrent aucune modification microscopique, révélant une action vicariante de ces organes. NICOLAS, DUMOULIN et FROMET (42) trouvent également que la splénectomie est sans effet sur le nombre des érythrocytes.

Les variations de la formule leucocytaire après la splénectomie ont été étudiées par plusieurs auteurs. HARTMANN et VAQUEZ (25), MUSSER et KRUMBHAAR (38), KRUMBHAAR, MUSSER et PEARCE (32,) trouvent une augmentation des leucocytes ; NICOLAS et DUMOULIN (41) une hyperleucocytose suivie d'une éosinophilie tardive, sans modification des polynucléaires. FREYTAG (18) ne trouve pas d'hyperleucocytose. MASCHKE et PORT (59) huit jours après splénectomie, ont noté la présence d'un nombre considérable de normoblastes, qui disparurent deux jours après. La lymphocytose est admise par RIEGNER (64), NOGUCHI (43), PAWLOW-SILWANSKI (50), l'accroissement des formes de transition par KAPPIS (29), VORWERK (72). Après injection sous-cutanée de 2 mgr. d'adrénaline synthétique, SCHENCK (66) trouve, chez des malades splénectomisés, le même degré d'hyperleucocytose que chez les sujets sains.

Si l'influence de la splénectomie sur les variations du chiffre globulaire a donné lieu aux divergences relevées ci-dessus, son action sur la résistance globulaire aux solutions hypotoniques semble par contre établie de façon à peu près constante. Depuis BOTTAZI (10-11), qui le premier, signala l'accroissement de la résistance globulaire aux solutions hypotoniques, après splénectomie, DOMENICCI (16), BANTI (5), PUGLIESE et LUZATTI (62), CHALIER et CHARLET (14), JOANNOVICS (28), SANDAYA (65) ont montré les mêmes faits. BRISSAUD et BAUER (12) seuls, ont vu chez le lapin, une diminution passagère de la résistance globulaire, pendant 8 à 10 jours après l'extirpation de la rate ; la résistance globulaire devenant ensuite égale, non supérieure à la normale. PEL (56), dans une longue série d'expériences, trouve le début de l'hémolyse à 0,42 % NaCl chez le chien normal (moyenne de 58

observations) et à 0,35 % chez le chien splénectomisé (moyenne de 30 cas). L'hémolyse est complète à 0,30 % pour le chien normal, à 0,23 % pour le chien sans rate. L'addition de sérum d'animaux splénectomisés n'augmente pas chez le chien normal, la résistance globulaire aux solutions hypotoniques ; le sérum d'animaux normaux ne diminue pas la résistance globulaire du chien splénectomisé. Les mesures ont été faites jusque deux ans après la splénectomie. KARSNER et PEARCE (30), écartant l'action agglutinante possible des sérums, établissent d'une part l'accroissement de la résistance globulaire aux solutions hypotoniques après splénectomie, et d'autre part, par la méthode de la déviation du complément, l'accroissement de la résistance globulaire vis-à-vis d'un sérum hémolytique spécifique. De plus, le sérum de l'animal spénectomisé ne présente pas d'augmentation de propriétés anti-hémolytiques, ni de différences dans l'activité du complément. L'augmentation de la résistance est liée à la cellule elle-même, et probablement due, d'après KARSNER et PEARCE, à l'anémie qui accompagne l'injection de sérum hémolytique. BOTTAZI (11) avait déjà montré cette augmentation de résistance dans l'anémie, STRASSER et NEUMANN (69) dans la chlorose.

Dans les anémies expérimentales, le rôle de la rate a fait l'objet de plusieurs études. Pour l'intoxication par la toluylène-diamine, WIDAL, ABRAMI et BRULÉ (75) ont montré que la splénectomie n'empêche ni l'hémolyse, ni l'anémie, sans préciser cependant si la splénectomie modifie ou non les caractères de cette anémie. Dans l'intoxication par l'acide cyanhydrique, SOLLBERGER (68) trouve une anémie moins intense et une régénération plus rapide chez l'animal splénectomisé que chez l'animal normal. Au contraire, KRUMBHAAR, MUSSER et PEARCE (32) constatent qu'après splénectomie, l'anémie provoquée tant par saignée que par injection de sérums hémolytiques ou d'oléate de soude, est plus grave, de durée plus longue, et que la régénération globulaire est notablement retardée. Il est intéressant de rappeler ici, que PORT (57), étudiant la résistance globulaire des chiens normaux trouve un antagonisme marqué entre la résistance globulaire aux solutions hypotoniques et la résistance globulaire aux composés chimiquement hémolytiques. La première est d'autant plus marquée que la teneur en phosphates (nucléiniques, lipoïdiques, sels?) est plus forte ; la seconde, d'autant plus notable, que la proportion en cholestérine et en lipoïdes est plus élevée. Il y aurait donc, deux facteurs de la résistance à l'hémolyse, facteurs dont l'un prédominerait suivant l'espèce animale. Il est à noter que cet antagonisme, très marqué chez les animaux normaux, est moins net chez les animaux anémiés par saignée ou par intoxication par la phénylhydrazine. Chez des chiens, empoisonnés chroniquement par l'acide oléique, SCHMINCKE et FLURY (67) trouvent une résistance globulaire spécifiquement augmentée vis-à-vis de l'acide oléique, et une teneur plus forte des globules en lipoïdes. Or R. BUROW (13) a signalé, dans la rate, la

présence de phospholipoïdes renfermant du fer. Ce fait serait peut-être à rapprocher de ceux relevés par PORT, et du fait que la splénectomie exerce une influence différente sur la résistance globulaire aux solutions hypotoniques et sur la résistance globulaire aux agents chimiquement hémolytiques. Le rôle des lipoïdes de la rate serait peut-être à rapprocher du rôle désintoxicant que NICOLAS et BEAU notamment, ont attribué à la rate. Ces auteurs (40) ont signalé que des animaux splénectomisés depuis longtemps sont plus sensibles à l'action de la strychnine, strophantine, atropine, aconitine, etc., que les animaux non-splénectomisés.

Enfin, il conviendrait de rattacher à ces faits les observations de RICHET (63) concernant le rôle de la rate dans la nutrition. RICHET a trouvé que, pour se maintenir à un poids égal à celui des animaux normaux, les animaux (chiens) splénectomisés ont besoin d'un ration triple de celle des chiens témoins. Le motif de cette désassimilation intense n'est à trouver ni dans une légère hyperthermie que présentent les animaux splénectomisés, ni dans le choc opératoire. GRIGORESCU (23) avait déjà montré qu'au cours de la digestion, la rate chez le chien, est deux à trois fois plus grosse que chez l'animal en état d'inanition.

Les modifications de l'excrétion du fer, consécutives à l'extirpation de la rate, ont montré, d'après FREYTAG (18) que le fer hépatique, normalement de 0 mgr. 2 % chez le lapin, tombe, le 7me jour après la splénectomie, à 0,006 %, et le 9me jour, à 0,001 %. Les jours suivants, la proportion remonte pour redevenir normale vers la sixième semaine. ASHER et GROSSENBACHER (2) mesurent l'excrétion du fer urinaire : ils trouvent chez le chien normal, une plus forte moyenne quotidienne de 11 mgr. 20 de fer excrété ; chez le chien splénectomisé, cette moyenne atteint 29 mgr. 22, et n'est jamais inférieure à 18 mgr. Cette différence se montre encore dix semaines après la splénectomie. ZIMMERMANN (76) relève des résultats semblables chez deux jeunes chiens ; il exclut l'alimentation, car la différence se maintient en période d'inanition ; l'anémie par la pyridine augmente l'excrétion du fer chez l'animal splénectomisé. BAYER (7) a confirmé chez l'homme les résultats de GROSSENBACHER chez le chien. PUGLIESE (61) de son côté, rappelant les recherches antérieures des élèves de NOVI (PUGLIESE, PANDOLFINI, PANA, GAMBARATI) sur la composition de la bile chez les animaux splénectomisés (bile très pauvre en matières colorantes) montre que la splénectomie rend les pigeons plus sensibles à l'intoxication par la pyridine (PUGLIESE et LUZZATI (62)), que chez les cobayes privés de rate, le foie contient une proportion moindre de fer (PANA) (46) ; que, chez la grenouille, la splénectomie diminue le poids total de fer du corps (GAMBARATI) (20). Enfin, d'après ASHER et VOGEL (3), chez le chien splénectomisé, un régime pauvre en fer, diminue fortement le nombre des érythrocytes, un régime riche ramène ce nombre

au taux normal. Ceci, d'après ces auteurs, expliquerait les différences, relevées après splénectomie, dans les déterminations du nombre des érythrocytes.

De ce résumé, forcément incomplet, tant les recherches sur les fonctions de la rate sont nombreuses, il ressort à l'évidence que si le rôle de la rate peut être considéré comme prouvé en ce qui concerne le métabolisme du fer, et les variations de la résistance globulaire aux solutions hypotoniques, il n'en est plus de même au point de vue des autres fonctions attribuées à la rate.

On n'a même pas pu se mettre d'accord sur le sens dans lequel la splénectomie influe sur le nombre des globules rouges. Aussi, avant de déterminer par la splénectomie si la rate joue un rôle — et lequel — dans l'anémie produite par le bleu de méthylène, il a paru nécessaire de préciser l'influence de la splénectomie sur le chiffre globulaire du chien normal.

II. — Influence de la splénectomie chez le chien normal.

L'extirpation de la rate, se fait sous narcose par un mélange d'éther et chloroforme, à parties égales. A travers l'incision sous-costale, la rate est facilement extériorisée; le pédicule est lié à son entrée dans le hile et la rate enlevée ; la plaie, lavée à l'éther, est fermée. Les suites opératoires sont des plus normales : l'animal ne présente aucun malaise.

Chez tous les chiens splénectomisés, la numération des globules rouges, et éventuellement des globules blancs, a été faite avant splénectomie et à des intervalles variables jusqu'à trois mois après la splénectomie. La numération a porté sur 15 animaux.

Dans 10 cas (67 %) il n'a été constaté aucune variation appréciable dans le nombre des globules rouges. Dans un cas, on a trouvé une augmentation ; dans deux cas, une diminution de 200.000 et 300.000. Les deux derniers cas présentaient une forte diminution : 2.000.000 et 2.300.000. Ces deux derniers succombèrent dans la suite : l'autopsie montra chez le premier, une péritonite localisée ; chez le second, les restes d'une vaste hémorragie interne. De ces expériences, il ressort que la splénectomie, comme l'ont montré PORT, PATON, GOODALL, GULLAND, FOWLER, est sans influence sur le nombre des globules rouges. Dans aucun cas normal, nous n'avons trouvé d'anémie comparable à celle relevée par MUSSER dans ses expériences.

Ce point acquis, il a été procédé à une première série d'épreuves en vue de déterminer le rôle de la rate, dans la forme et le degré de l'anémie relevée chez le chien injecté de bleu de méthylène.

III. — Influence de la splénectomie sur l'intoxication et l'anémie par le bleu de méthylène.

Les premières expériences sur les chiens splénectomisés furent faites avec des doses reconnues précédemment d'intensité moyenne sur le chien normal, soit cinq centigrammes de bleu au kg.

Expérience N° 1. — Chien 28, poids 6 k. 200.
» 29 » 4 k. 800.
» 9 » 6 k. 100.

A ces trois chiens, splénectomisés depuis un mois, et dont l'aspect général paraît tout aussi bon, le chiffre globulaire tout aussi élevé qu'avant l'opération, on injecte par voie intra-veineuse, cinq ctgr. de bleu de méthylène. En même temps trois chiens non splénectomisés, témoins, reçoivent la même dose.

Résultats. — Les 3 chiens splénectomisés succombent, le chien 28 après deux heures, le 29 après cinq, le 9 après quatre heures. Les témoins résistent parfaitement bien. L'autopsie ne montre qu'un œdème pulmonaire massif chez le 9.

Cette dose de 5 centigr. parfaitement supportée par les témoins, est loin d'être mortelle chez l'animal normal. En effet, dans les précédentes expériences, des chiens injectés avec huit centigr. au kg. ont survécu. Chez l'animal splénectomisé, la dose de 5 centgr. au kgr. est mortelle à coup sûr (alors que la dose sûrement mortelle est de 10 centigr., chez le chien normal) et des doses inférieures peuvent encore être mortelles : sur 13 chiens splénectomisés injectés avec la dose minime de 3 centig. au Kg, cinq ont succombé. Or, cette dose ne donne chez le chien normal qu'une assez faible hémolyse (40 %).

L'extirpation de la rate abaisse donc notablement la limite mortelle de l'intoxication, et tout se passe, comme si la rate se comportait vis-à-vis du bleu de méthylène comme un organe puissant de désintoxication.

Nicolas et Beau avaient déjà noté cette action, chez le cobaye, vis-à-vis de la strychnine, l'aconitine, la strophantine, l'atropine, etc. Par contre, Widal, Abrami et Brulé, injectant de la toluylène-diamine à un animal splénectomisé, ne signalent pas d'aggravation du degré d'intoxication. Mais la toluylène-diamine produit l'ictère à une dose notablement inférieure à la dose nortelle Il est probable que la dose injectée par Widal, après splénectomie, était encore sensiblement inférieure à la dose mortelle ; on comprend que dans ces conditions, il ne se soit pas manifesté d'action désintoxicante de la rate.

Il semble donc bien que l'extirpation de la rate, rend les animaux plus sensibles aux intoxications par les agents hémolytiques. Le mécanisme de cette sensibilisation reste obscur.

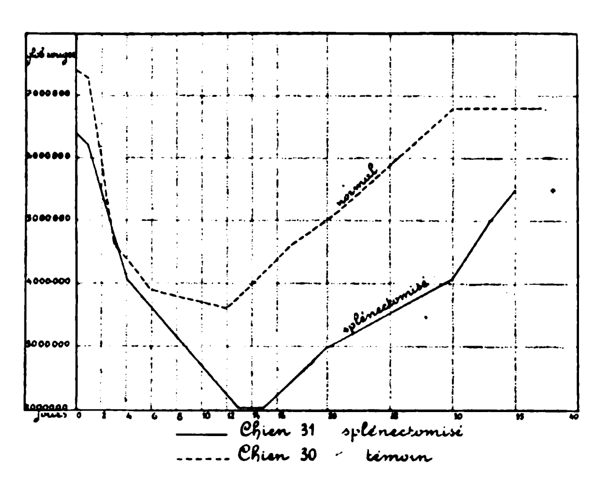
Devant l'effet toxique des doses de 5 ctgr., injectées, les expériences furent reprises en injectant aux animaux splénectomisés des doses moindres.

Expérience N° 2. — La dose employée est de 3 centigr. au kg. Le chien 30, (précédemment injecté de la même dose) est pris comme témoin.

Le chien 31, splénectomisé 3 mois auparavant, est injecté de 3 centigr. au kg. par voie intra-veineuse.

Résultats. — Le chien splénectomisé et le chien témoin présentent les mêmes résultats fonctionnels, l'élimination du bleu prend sensiblement le même temps ; l'hémoglobinurie, l'hémoglobinémie présentent peu de différences.

NUMÉRATIONS GLOBULAIRES (voir graphique I).



Graphique I.

CHIEN 30 : TÉMOIN.			CHIEN 31 : SPLÉNECTOMISÉ.	
Jours	Globules rouges.	Globules blancs.	Jours	Globules rouges.
0	7.400.000	12.500	0	6.400.000
1	7.300.000	12.000	1	6.200.000
3	4.300.000	38.000		
			4	4.100.000
6	3.900.000	40.000		
10	3.800.000	41.000		
			13	2.000.000
			15	2.000.000
17	4.600.000	32.000		
20	5.000.000	26.000	20	3.000.000
30	6.800.000	22.000	30	4.100.000
			33	5.000.000
			35	5.500.000
37	6.800.000	15.000		mort

Chez le témoin, le stade maximal d'anémie est atteint le 10me jour ; du 13 au 15e, chez le chien sans rate. La perte globulaire, qui chez le premier atteint 51 %, atteint chez le second 68,75 %, soit près de 18 % en plus chez l'animal splénectomisé. La régénération globulaire paraît plus lente chez le chien splénectomisé ; en effet le 30e jour le témoin avait regagné 3.200.000 sur les 3.800.000 détruits . le splénectomisé n'avait regagné que 2.100.000 sur 4.400.000 détruits.

L'observation n'a pu être poussée au-delà du 35e jour ; l'animal en expérience meurt le 38e jour. L'autopsie montre une obstruction intestinale par calcul biliaire (point intéressant à retenir).

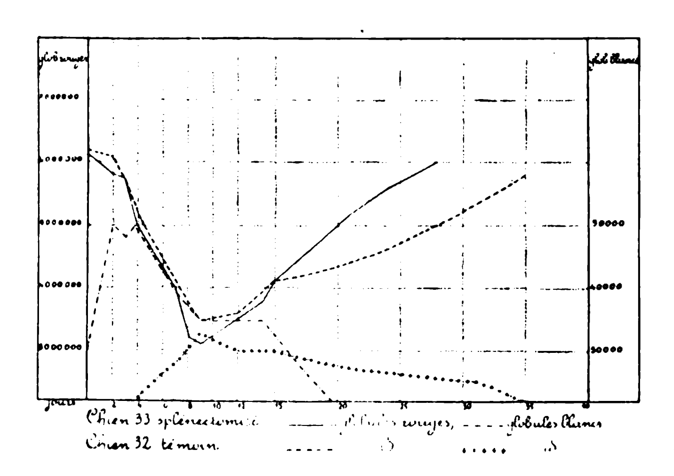
En vue de contrôler les résultats acquis, une nouvelle expérience est entreprise.

Expérience N° 3. — Le chien 32, poids 6 k. 400, est pris comme témoin et injecté de 4 centigr. au kg. de bleu de méthylène par voie intra-péritonéale. Le chien 33, poids 9 k. 100, splénectomisé depuis huit semaines, est injecté de 3 centigr. au kg. par voie intra-péritonéale.

Résultats. — Dans les deux cas se manifestent les mêmes phénomènes fonctionnels que dans les expériences précédentes.

L'hémoglobinurie est cependant plus manifeste, l'élimination du bleu, plus longue chez le chien splénectomisé que chez le témoin.

NUMÉRATIONS GLOBULAIRES (voir graphique II).



Graphique II.

Chien 32 : Témoin			Chien 33 : Splénectomisé.		
Jours	Gl. rouges	Gl. blancs	Jours	Gl. rouges	Gl. blancs
0	6.200.000	15.000	0	6.100.000	30.000
2	6.100.000	18.000	2	5.800.000	50.000
3	5.700.000	20.000 (1)	3	5.700.000	48.000 (3)
4	5.200.000	23.000	4	5.000.000	50.000
7	4.200.000	28.000	7	4.000.000	40.000
			8	3.200.000	35.000
9	3.500.000	33.000	9	3.100.000	35.000
			11	3.400.000	35.000
12	3.600.000	30.000			
			14	3.800.000	35.000 (4)
15	4.100.000	30.000 (2)	15	4.100.000	30.000
			21	5.200.000	18.000
23	4.500.000	27.000			
			24	5.600.000	17.000
			28	6.000.000	18.000
30	5.200.000	25.000			

(1) Form. leucocyt. : polyn. 5 ; mono. 2 ; lymph. 3.
(2) id. : polyn. 6 ; mono. 3 ; lymph. 1.
(3) id. : polyn. 6 ; mono. 2 ; lymph. 2.
(4) id. : polyn. 5 ; mono. 3 ; lymph. 2.

La chute globulaire est ici également plus marquée chez l'animal splénectomisé que chez le témoin ; 49,2 % et 43,4 %. La différence est beaucoup moins grande que dans la première expérience, mais il faut tenir compte de la différence des doses. La destruction globulaire se fait au même rythme, le stade maximal d'anémie est atteint chez les deux chiens, le même jour. Les régénérations globulaires montrent une différence assez nette ; contrairement à ce qu'on observe dans l'expérience N° 2, le chien splénectomisé montre une régénération plus rapide ; le 28e jour il a récupéré la quasi-totalité des globules détruits, tandis que le chien témoin le 30e jour, n'a regagné que 1.700.000 sur 2.700.000 détruits.

Chez les deux animaux, le nombre des globules blancs croît à la suite de l'injection. Chez le chien témoin, le maximum des globules blancs correspond au minimum des globules rouges ; chez le chien splénectomisé ce maximum est au contraire fortement décalé en avant et correspond aux trois premiers jours de l'anémie. Il faut noter cependant qu'au jour de l'injection le chien splénectomisé a un chiffre leucocytaire notablement supérieur à la moyenne précédemment trouvée (30.000 au lieu de 15.000).

Il faut remarquer, en outre, qu'au moment où la régénération globulaire est parfaite, le chien splénectomisé alors depuis 3 mois, montre un chiffre leucocytaire très voisin de la normale (18.000).

Expérience N° 4. — Chez le même chien n° 33 splénectomisé, une seconde injection de bleu de méthylène est faite, deux mois après la première injection (soit quatre mois après splénectomie).

Les phénomènes fonctionnels sont les mêmes, à peine plus intenses. La numération globulaire est à mettre en parallèle avec les résultats relevés chez le chien 7, également réinjecté deux mois après une première injection.

Chien 7 : Témoin		Chien 33 : splénectomisé		
Jours	Globules rouges	Jours	Globules rouges	G. blancs
0	6.300.000	0	6.000.000	15.000
1	6.100.000	1	5.700.000	18.000
2	4.700.000			
3	4.000.000	3	5.000.000	22.000 (1)
		4	4.000.000	25.000
5	3.500.000	5	3.200.000	30.000
7	2.400.000	7	3.100.000	32.000
10	2.700.000	10	1.800.000	32.000
		12	2.000.000	30.000
16	3.600.000			
		17	2.400.000	28.000
20	4.000.000	20	3.100.000	22.000 (2)
21	4.100.000			
		23	3.500.000	18.000
27	4.200.000	27	4.700.000	17.000
33	5.100.000	32	5.00.0000	16.000
		38	5.600.000	16.000
42	5.500.000	43	6.100.000	16.000
47	6.300.000			

(1) Form. leucocytaire : polyn. 7; mon. 1 ; lymph. 2.
(2) Id. polyn. 6 ; mon. 2 ; lymph. 2.

Le chien splénectomisé présente à tous points de vue une réaction plus brutale au poison hémolytique : le minimum globulaire n'est atteint que le 10me jour, mais à la dose minime de 3 ctgr. au kg., la

perte globulaire est de 70 % alors que la même dose ne provoque chez le chien normal qu'une perte moyenne de 45 %.

D'une injection à l'autre, la perte globulaire passe pour le chien normal, de 48,5 à 61,9 % (différence 13,4) et de 49,2 à 70 % (différence 20,8) pour l'animal privé de rate. La splénectomie rend l'anémie par le bleu de méthylène plus brutale, lors d'une seconde injection.

Les variations leucocytaires rentrent dans la norme de celles signalées après l'injection de bleu de méthylène ; mais l'accroissement leucocytaire (parti ici d'un niveau moyen) est relativement moins marqué chez le chien non splénectomisé.

La régénération globulaire, comparativement à l'injection précédente, est plus lente ; le 24me jour, l'animal n'a récupéré que 69 % des globules détruits ; après la première injection, le même laps de temps lui en avait fait regagner 96,6 %.

Expérience N° 5. — Pour étudier l'influence lointaine de la splénectomie, le même chien 33 reçut, deux mois après la 2e injection, soit six mois après la splénectomie, une nouvelle injection intra-veineuse à même dose. Voici les résultats.

Chien N° 33 : splénectomisé		
Jours	Globules rouges	Glob. blancs
0	6.100.000	16.000
1	5.400.000	18.000
3	3.500.000	50.000
4	2.500.000	50.000 (1)
6	2.000.000	52.000
7	1.900.000	51.000
9	2.000.000	50.000
10	2.200.000	47.000
13	2.900.000	44.000
14	3.100.000	40.000
20	3.900.000	35.000
24	4.800.000	30.000 (2)
27	5.300.000	30.000
30	5.900.000	25.000
32	6.000.000	22.000

((1) Form. leucocyt. : polyn. 7 ; lymph. 3.
2) id. : polyn. 7 ; monon. 1 ; lymph. 2.

La perte globulaire est comparable à celle suivant l'injection précédente, mais l'anémie maximale s'installe plus rapidement (7e jour au

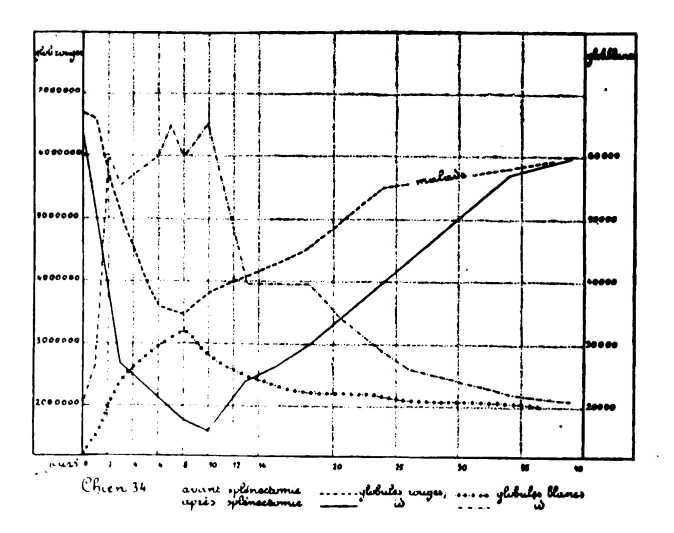
lieu du 10e). La régénération globulaire est plus rapide également. Elle se termine en 32 jours, alors qu'il en avait fallu 43 après l'injection précédente. Les variations leucocytaires suivent fidèlement les variations des érythrocytes. L'accroissement leucocytaire passe de 113 (exp. N° 4) à 225 %, chiffre comparable à celui du chien témoin, injecté par voie intra-péritonéale.

En somme, le chien injecté pour la troisième fois, six mois après splénectomie, réagit à l'injection à peu près comme le chien normal à une première injection tout au moins pour ce qui concerne les variations des leucocytes et la régénération globulaire. On pourrait dire qu'après cette troisième injection, le chien splénectomisé a récupéré son « élasticité » hématopoïétique.

Dans les expériences 2, 3, 4 et 5, la splénectomie a été faite chez des animaux neufs. Les expériences suivantes ont été faites chez des animaux ayant reçu antérieurement à la splénectomie, une ou plusieurs injections de bleu de méthylène.

Expérience N° 6. — Chien 34. A été antérieurement injecté de 3 centg. au kg. par voie intra-veineuse, le 67e jour après l'injection, son chiffre globulaire est de 6.400.000. Le 68e jour, splénectomie, sous narcose à l'éther-chloroforme, le 74e jour, six jours après la splénectomie, injection par voie intraveineuse de 3 centig.de bleu de méthylène au kg.

Résultats.



Graphique III.

NUMÉRATIONS GLOBULAIRES (voir graph. III).

Avant splénectomie			Après splénectomie		
Jours	Glob. rouges	Gl. blancs	Jours	Gl. rouges	Gl. blancs
0	6.700.000	12.000	0	6.300.000	20.000
1	6.600.700	15.000	1	5.000.000	27.000
			2	3.500.000	60.000 (1)
3	5.000.000	24.000	3	2.700.000	55.000
			5	2.300.000	58.000
6	3.600.000	30.000	6	2.000.000	60.000 (2)
			7	1.900.000	65.000
8	3.500.000	32.000	8	1.750.000	60.000
10	3.800.000	28.000	10	1.600.000	65.000
			13	2.400.000	40.000
			15	2.600.000	40.000
			18	3.000.000	40.000
20	4.900.000	22.000			
			21	3.600.000	33.000
24	5.500.000	21.000	24	4.100.000	28.000
			26	4.450.000	26.000
	Malade		29	5.000.000	25.000
			34	5.700.000	22.000
37	5.900.000	20.000			
			39	6.000.000	21.000

(1) Form. leucocyt. : Polyn. 5 ; lymph. 3 ; mono. 2.
(2) Form. leucocyt. : Polyn. 4 ; mono. 5 ; lymph. 1.

Maximum d'anémie chez le chien splénectomisé, le 10e jour avec chiffre globulaire : 1.600.000 soit une perte en globules de 74,6 %, les trois quarts du nombre total des globules. Les plus fortes doses non mortelles chez l'animal non-splénectomisé, n'ont pas donné ce chiffre. Dans un cas (chien 18, 8 centigr. au kg.) la perte avait été de 71,2 %. L'influence de la splénectomie sur le degré d'anémie est indéniable; l'ablation de la rate aggrave de façon considérable la sensibilité à l'action toxique et hémolytique du bleu de méthylène.

Dans cette expérience, la régénération globulaire est plus lente chez le chien sans rate que chez l'animal témoin. Au 24e jour, après l'injection, le second a regagné 2.000.000 sur les 3.200.000 globules détruites (62,1 %), le chien sans rate n'en a regagné que 53,2 %.

Les variations leucocytaires ne présentent rien de particulier

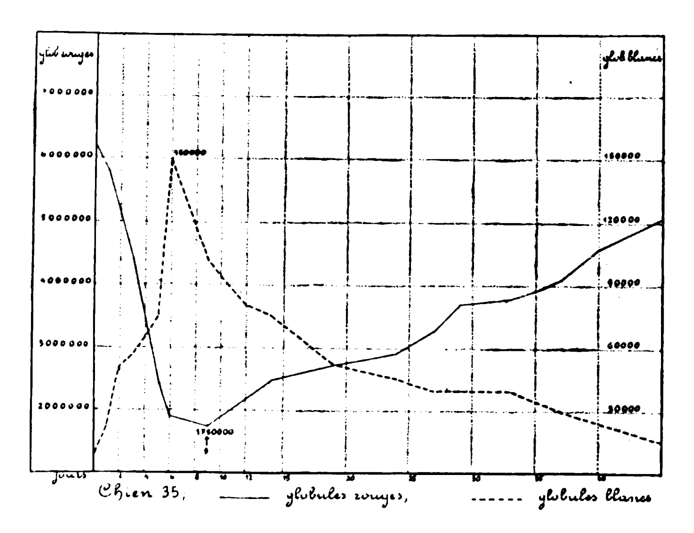
Voici une autre expérience :

Expérience N° 7. — Chien 35. — Injecté une première fois de 5 cent. au kg. bleu KAHLBAUM. Perte en glob. rouges : 49,2 % ; augmentation des globules blancs : 185 %. — 64 jours après la première injection, réinjecté de 5 cent. au kg. bleu R.A.L., perte en globules : 48 %, hyperleucocytose : 190 %. Le chien ayant récupéré son chiffre globulaire normal (95e jour) est laissé au repos pendant 30 jours. On lui fait alors la splénectomie soit 61 jours après la 2e, 125 jours après la première injection.

88 jours après la splénectomie (213e jour de l'expérience) le chien 35 est injecté de 3 centig. de bleu de méthylène au kg.

Les phénomènes fonctionnels, l'état général, l'élimination du bleu, l'hémoglobinurie, n'offrent rien de particulier.

Résultats :



Graphique IV.

NUMÉRATIONS GLOBULAIRES (voir graph. IV).

Chien 35		
Jours	Globules rouges	Globules blancs
5	6.200.000	15.000
1	5.800.000	22.000
2	5.200.000	50.000
3	4.400.000	56.000
4	3.400.000	65.000
5	2.500.000	75.000
6	1.900.000	150.000 (1)
9	1.750.000	100.000
12	2.200.000	80.000
14	2.500.000	75.000
19	2.750.000	52.000
21	2.800.000	50.000
24	2.900.000	45.000
27	3.300.000	40.000
29	3.700.000	40.000
33	3.800.000	40.000
35	3.900.000	36.000 (2)
37	4.100.000	30.000
40	4.600.000	26.000
49	5.400.000	26.000
51	6.000.000	19.000

(1) Form. leucocyt. : polyn. 8 ; monon. 1 ; lymph. 1
(2) id. : polyn. 5 ; mon. 2 ; lymph. 3.

Les chiffres relevés rappellent en tous points, ceux relevés au cours des expériences N° 4 et 5. Stade maximal d'anémie, le 9e jour après l'injection, perte globulaire : 71,9 % (légèrement inférieure à celle de l'expérience N° 6). Les variations leucocytaires sont remarquables par leur intensité, mais limitées en durée. On trouve en effet une courbe en clocher, dont le maximum correspond au minimum des globules rouges, mais s'élève en flèche au-dessus des portions antérieure et postérieure de la courbe. Aucune expérience précédente ne faisait présager pareille ascension leucocytaire, contrôlée deux fois le même jour. Le motif de cette poussée leucocytaire nous est resté inconnu. La formule leucocytaire était à ce moment : polynucléaires 8, monoculaires et lymphocytes, 1.

Au 35e jour, alors que le chiffre leucocytaire était tombé à 36.000, la formule était devenue : polynucléaires 5, mononucléaires 2, lymphocytes 3.

La régénération se montre ici nettement retardée ; il faut attendre le 51e jour, pour retrouver le chiffre globulaire relevé immédiatement avant l'injection.

Afin de faciliter la comparaison entre les résultats des expériences précédentes, et de tâcher de dégager l'influence réciproque de la splénectomie et l'influence du moment de l'injection dans la régénération globulaire, nous résumons, dans le tableau ci-contre les principaux éléments recueillis au cours de ces expériences.

TABLEAU H

L'influence de la splénectomie sur l'anémie par le bleu de méthylène est incontestable. Aux faibles doses employées, la perte globulaire, qui chez l'animal normal ne dépasse guère 50 %, approche toujours, et dépasse souvent 70 % (exp. 2 : 68,5 % exp. 4 : 70 %, exp. 5 : 69 %, exp. 6 : 74,8 % exp. 7 : 72 %), chez l'animal splénectomisé.

La disparition globulaire est nettement plus rapide que chez le chien normal ; en effet, dans les expériences 3 à 7, l'anémie maximale est toujours atteinte du 7e au 10e jour, comme chez le chien normal, mais le nombre des globules détruits est notablement supérieur. Les phénomènes fonctionnels qui accompagnent cette destruction globulaire sont plus intenses également. Il semble donc bien que la splénectomie sensibilise très nettement le chien à l'intoxication par le bleu de méthylène.

Quelle est la base physiologique de cette sensibilisation? Faut-il la rechercher dans une modification de la résistance des hématies circulantes? ou dans une paralysie des fonctions de régénération ? Nous examinerons successivement ces deux points dans la suite.

De l'étude de ce tableau, on ne peut tirer, à première vue, de conclusions absolues quant à l'influence de la splénectomie, faite avant l'injection, sur la régénération globulaire post-anémique. En effet, dans l'appréciation du rôle de la rate, il faut tenir compte à la fois, de son action désintoxicante et de l'action sur la régénération (action inhibitive comme le prétend SOLLBERGER, stimulante par action indirecte sur la moëlle osseuse comme le voudraient MUSSER et les auteurs qui relèvent une anémie après splénectomie). Dans le groupe des expériences 2, 3, 4 et 5, où la splénectomie et l'injection consécutive sont faites chez des animaux neufs, nous relevons des divergences, il est vrai, plus apparentes que réelles. En effet, si le chien 31 présente sur le témoin 9, un retard sensible, même au 31e jour, il ne faut pas oublier que la lésion hépatique découverte à l'autopsie, a pu influer sur le métabolisme du fer, et troubler de ce chef, la fonction hémopoïétique de la moëlle osseuse.

PAGE NOT AVAILABLE

PAGE NOT AVAILABLE

... aux solutions hypotoniques.

le
a

p
n
ti
ci

lè
q
et
6

le
es
m
L
gl
s
bl

la
ci
N

cc
a
ef
la
(a
ac
et
gı
cc
di

.opoïétique de la moëlle osseuse.

Le chien 33, en hyperleucocytose, lors de la première injection, réagit à cette première injection par une régénération supérieure à celle du témoin, mais entièrement analogue à celle d'un chien non splénectomisé ayant reçu la *même dose*. Injecté deux mois plus tard, la régénération fléchit notablement, devenant inférieure à celle d'un chien injecté une seconde fois par voie intra-veineuse. Par contre, à la 3e injection, le chien 33, a recouvré son élasticité hémopoïétique. Dans le groupe des expériences 6 et 7, la splénectomie et l'injection consécutive, sont faites chez des animaux ayant déjà subi une (chien 34) ou deux injections (chien 35). Ici l'étude des chiffres relevés, montre un retard dans la régénération. Le temps écoulé depuis la splénectomie influe donc sur le résultat. L'injection faite de 3 à 4 mois après ablation de la rate, est suivie d'une régénération lente ; celle faite durant l'hyperleucocytose post-opératoire (même 8 semaines après l'intervention) se montre rapide, l'injection faite à longue durée après splénectomie (6 mois) est suivie d'une régénération aussi rapide que chez le chien non splénectomisé. Il semble que la perturbation de la fonction hémopoïètique ne se fasse sentir qu'un certain temps après l'extirpation de la rate (par suppléance immédiate de la fonction antitoxique?) et que cette perturbation disparaisse plus tard, lorsque la fonction stimulante de la rate a été supplée à son tour par les ganglions lymphatiques (PEARCE, AUSTIN (51)).

Dans une série d'expériences qui seront rapportées à la fin de ce travail, on a étudié l'effet de la splénectomie faite au stade maximal d'anémie. Le résultat de ces expériences seront confrontés ultérieurement avec ceux des expériences précédentes.

* * *

Dans l'étude de la destruction globulaire par le bleu de méthylène, il a été constaté, *in vitro*, que le bleu de méthylène détruit directement les globules rouges. En l'absence de la rate, la destruction globulaire est nettement plus intense *in vivo*, les expériences 2 à 7, le prouvent de façon incontestable.

Or des résultats de l'expérience n° 1, nous avons pu tirer une première conclusion : que la présence de la rate diminuait la toxicité du bleu de méthylène. Mais alors en l'absence de la rate, la destruction directe des globules rouges par contact avec le bleu de méthylène devrait être augmentée, ce qui équivaut à dire que, après la splénectomie, la résistance globulaire aux solutions de bleu de méthylène doit être diminuée, alors que tous les auteurs sont d'accord pour affirmer que la splénectomie augmente le taux de la résistance globulaire aux solutions hypotoniques.

On se trouverait donc ici également en présence de deux variétés totalement distinctes de résistance globulaire — comme PORT l'avait affirmé déjà, pour la résistance aux solutions hypotoniques et la résistance à l'hémolyse par la sapotoxine — ces deux résistances pouvant varier indépendamment. En effet, d'après PORT, la résistance aux solutions hypotoniques augmente dans la pneumonie croupale, le carcinome, l'ictère (sauf l'ictère acholurique avec splénomégatie (CHAUFFARD)) elle diminue dansla leucémie myéloïde, alors que dans ces différentes affections la saporésistance demeure constante. Par contre, RAMBOUSEK (cité par PORT), trouve dans l'empoisonnement expérimental par le plomb, une diminution de la saporésistance avec maintien de la résistance aux solutions hypotoniques.

Il était intéressant de rechercher si dans le cas de l'intoxication par le bleu de méthylène, on avait affaire à des données analogues. Une première série d'expériences fut instituée, pour déterminer à titre de comparaison, l'influence de la splénectomie sur la résistance globulaire aux solutions hypotoniques. La technique des expériences est la même que celle employée dans notre précédent travail ; nous ne la décrirons pas plus longuement.

Expérience N° 8. — Dix chiens sont splénectomisés, 48 heures après on fait l'épreuve de la résistance globulaire aux solutions hypotoniques.

En même temps on refait la recherche de la résistance globulaire chez un chien non splénectomisé.

Concentration en NaCl. %	0,68	0,59	0,51	0,42	0,34	0,25	0,17
Hémolyse chez témoin non splénectomisé . .	o	o	±	+	+ +	totale	
Hémolyse chez animaux splénectomisés .							
Cinq cas.	o	o	o	±	+ +	+ +	totale
Trois cas	o	o	o	o	+	+ +	totale
Deux cas	o	o	o	+	+	+ +	totale

Expérience N° 9. — Chez 16 chiens, la résistance globulaire aux solutions hypotoniques est déterminée avant et après splénectomie. Les mesures ont été faites 48 heures, 8 jours, et 1 mois après.

Ci-dessous, les résultats des épreuves faites un mois après splénectomie.

Concentration en NaCl %		0,68	0,59	0,51	0,42	0,34	0,25	0,17
3 cas	avant splénectomie	o	o	±	+	+ +	totale	totale
	après »	o	o	o	±	+	+ +	totale
6 cas	avant »	o	o	±	±	+ +	totale	totale
	après »	o	o	o	o	+	+ +	totale
3 cas	avant »	o	o	o	±	+ +	totale	total
	après »	o	o	o	o	+	+ +	totale
2 cas	avant »	o	o	±	+	+ +	totale	1 totale
	après »	o	o	o	o	±	+ +	+ +
2 cas	avant »	o	±	+	+ +	totale	totale	totale
	après »	o	o	o	±	+	+ +	totale

Il est donc incontestable, et le résultat n'a jamais varié, que la splénectomie a pour effet d'augmenter la résistance globulaire aux solutions hypotoniques.

Quel est maintenant l'action de la splénectomie sur la résistance globulaire aux solutions de bleu de méthylène?

Dans les expériences sur la résistance globulaire aux solutions de bleu de méthylène chez l'animal normal, l'hémolyse débutait en moyenne, pour une concentration en bleu de méthylène de o gr. 0324 ‰.

Expérience N° 10. — Chez dix chiens splénectomisés, du sang est prélevé et mis en contact (1 cm^3 après défibrination plus 10 cm^3. Na_2SO_4 3 %, suivant la technique indiquée) avec des solutions en concentration croissante de bleu de méthylène.

Résultat. — Dans 3 cas, la résistance globulaire vis-à-vis du bleu s'est montrée de même valeur chez le chien splénectomisé et chez le chien normal.

Dans 1 cas, l'hémolyse, qui normalement débute à la concentration de o gr. 0324, a débuté à la concentration de o gr 0378 ‰ soit augmentation légère de la résistance globulaire après splénectomie.

Dans les six derniers cas, l'hémolyse a débuté, pour une concentration en bleu de méthylène, égale à o gr. 0216 ‰, en avance notable

sur la concentration moyenne. La majorité des résultats, indique donc une diminution de la résistance globulaire aux solutions de bleu de méthylène après splénectomie.

Ces expériences nous montrent donc, côte à côte après splénectomie, l'accroissement de la résistance globulaire aux solutions hypotoniques et la diminution de la résistance globulaire aux solutions de bleu de méthylène

La résistance globulaire n'est donc pas chose unique, et sans nous étendre sur les données de PORT (voir Introduction) qui attribue soit à la teneur en phosphates, soit à la teneur en lipoïdes, les différentes résistances globulaires — nous ferons remarquer l'importance de cette donnée, en matière de clinique. Dans tout état anémique — que l'agent de l'intoxication soit connu ou inconnu – une grande partie du pronostic et du traitement se base sur l'étude de la résistance globulaire. Or, dans tous ces états, ce qu'il faut connaître, ce n'est pas la résistance de l'érythrocyte à la solution de chlorure de sodium, mais bien, la résistance qu'offre le globule à l'agent intoxiquant. Vouloir traduire cette dernière résistance par des chiffres empruntés à l'étude de la première, nous paraît illégitime. Nous venons de voir en effet, que les deux résistances varient souvent en sens inverse. On ne peut donc affirmer que le sang devient plus résistant à une action toxique, sur la seule constatation d'une résistance augmentée vis-à-vis des solutions hypotoniques.

KRUMBHAAR, MUSSER et PEARCE, ont montré que, même chez l'animal normal, l'administration de sérum hémolytique, ou d'oléate de soude, diminue fortement la résistance globulaire aux solutions hypotoniques. Cette diminution est d'ailleurs très passagère. Nous avons, aux cours d'expériences précédentes, obtenu des résultats comparables ; un chien normal montrait immédiatement après injection de bleu de méthylène, une forte diminution de la résistance globulaire (hémolyse partielle pour une concentration de NaCl 0,6 %). Chez l'animal splénectomisé, KRUMBHAAR, MUSSER et PEARCE, trouvent, dans les mêmes conditions une diminution pareille et même plus intense. Ils ajoutent que la résistance globulaire ne récupère sa valeur première qu'après un temps relativement long (41 à 76 jours). Pour vérifier cette donnée, qui semble cadrer avec nos précédents résultats, l'expérience suivante est instituée.

Expérience N° 11. — Chez un chien splénectomisé, deux mois auparavant, on fait une injection intra-veineuse de 5 cent. au Kg. de bleu de méthylène. Le sang est prélevé 6, 20 et 48 heures, 3 et 9 jours après l'injection, et la résistance globulaire aux solutions hypotoniques est déterminée.

Voici les résultats :

Concentration en % de Na Cl	0,68	0,59	0,51	0,42	0,34	0,25	0,17
Hémolyse avant splénectomie	o	o	±	+	+ +	totale	totale
Deux mois après splénectomie	o	o	o	o	+	+ +	+ +
6 heures après injection de bleu de méthylène . . .	o	o	+	+ +	+ + +	totale	totale
20 heures	o	+	+	+ +	+ + +	totale	
48 heures	?	+	+	+ +	+ + +	totale	
3 jours	o	±	+	+ +	+ + +	totale	
9 jours	o	o	o	o	±	+	+ + ±

La résistance globulaire diminue donc après injection de bleu au chien splénectomisé depuis 2 mois. Dans l'expérience des auteurs anglais, l'injection était faite 6 jours après l'ablation de la rate ; et le 8e jour, après l'injection, ils trouvent une hémolyse faible pour une concentration de 0,6 % NaCl, alors que dans notre cas, 9 jours après l'injection l'hémolyse n'était plus que légère pour une concentration de 0,34 %. La différence peut s'expliquer par le mode d'action très différent des agents hémolytiques employés, par les temps écoulés depuis la splénectomie. D'autre part, dans l'expérience des auteurs anglais la différence entre les retours à la résistance normale, chez le chien normal et le chien sans rate apparaît minime, si l'on étudie de près les chiffres donnés.

Il semble bien, que dans l'un et l'autre cas, la résistance globulaire fortement abaissée après l'injection, regagne bien rapidement et

même dépasse le niveau primitif, comme en fait foi l'expérience suivante :

Chien normal : avant l'injection : hémolyse partielle pour 0.51 %.

9 jours après injection : hémolyse partielle pour 0,425 %.

Chien splénectomisé : avant l'injection : Hémolyse nette pour 0,34 %.

9 jours après injection : hémolyse partielle pour 0,34 %

De l'ensemble de ces expériences, on peut conclure qu'après splénectomie, la résistance globulaire aux solutions hypotoniques est augmentée, la résistance globulaire aux solutions d'un agent hémolytique tel que le bleu de méthylène est diminuée.

De plus, chez l'animal splénectomisé, l'injection de bleu de méthylène invertit la formule de la résistance globulaire aux solutions hypotoniques d'une façon plus marquée que l'animal normal (comparez l'expérience II, les résultats du 3e jour). Cette action parait cependant passagère.

Le fait qu'après la splénectomie, les globules rouges sont moins résistants aux solutions de bleu de méthylène peut expliquer pourquoi en l'absence de la rate, l'anémie par l'injection de bleu est plus brutale. Toutefois, *in vitro*, l'écart entre la résistance au bleu des globules du chien normal et de ceux du chien splénectomisé est minime ; la différence ne nous semble pas pouvoir rendre compte entièrement des différences entre les anémies chez le chien normal et chez le chien splénectomisé.

Sans doute, peut-on invoquer, à côté de la fragilisation plus grande des globules chez le chien sans rate, l'absence du pouvoir de désintoxication de la rate, pouvoir dont à la vérité, on s'explique encore fort mal le mécanisme, mais que l'expérience N° I met nettement en évidence. Mais, lors de la discussion de nos premières expériences nous avons relevé le fait, que dans toutes les courbes de déperdition globulaire, la vitesse de chute diminuait d'une façon assez générale, à partir du 4e jour. En même temps, apparaissaient les premiers témoins de la régénération globulaire. Celle-ci progressait, et dès l'instant où la vitesse de régénération dépassait la vitesse de destruction, la courbe globulaire remontait. Chez le chien splénectomisé, la déperdition globulaire maintient sa vitesse plus longtemps; il semble ou bien que la régénération globulaire commence plus tardivement que le quatrième jour ou bien qu'elle est impuissante, du moins les premiers jours, à remonter le courant de destruction. Dans les deux cas, il y a défaillance d'un élément régénérateur.

Pouvons-nous situer dans la rate ce facteur de régénération?

Que la splénectomie soit suivie d'une hyperleucocytose (retrouvée

dans toutes les expériences comme l'est l'injection d'une substance anémiante tel le bleu de méthylène, la chose est intéressante à constater. Elle l'est plus encore, si l'on se souvient que, tout comme l'anémie, la splénectomie augmente la résistance globulaire aux solutions hypotoniques. Les deux faits paraissent bien indiquer un rôle anti-anémique de la rate. Ce rôle équivaut-il à une fonction de régénération ? Nous avons essayé de le déterminer.

IV. — Influence de la splénectomie sur la régénération globulaire post-anémique.

L'étude des facteurs de la régénération globulaire après l'anémie par le bleu de méthylène pourra se faire le mieux au moment où l'anémie ayant atteint son maximum, la régénération l'emporte définitivement sur la destruction globulaire.

Dans toutes les courbes relevées jusqu'à présent, la régénération progresse d'une manière continue depuis son début, et à une vitesse à peu près constante. Toute modification apportée dans la courbe par un facteur quelconque, traduira nécessairement l'action positive ou négative, de ce facteur sur la régénération.

Quelle sera, ces données posées, l'action de la splénectomie au début de la régénération post-anémique?

Expérience N° 12. — Le chien 36 ; poids : 5 k. 900, injecté de 8 ctgr. au kg. par voie intra-veineuse, sert de témoin.

Le chien 37, poids 6 k. 200 est injecté de 8 ctgr. au kg. par la même voie. Les numérations globulaires sont faites comme d'habitude.

Chien 36, témoin			Chien 37, en expérience		
Jours	Glob. rouges	Glob. bl.	Jours	Glob. rouges	Glob. bl.
0	8.000.000	12.000	0	7.000.000	15.000
1	7.200.000	18.000			
2	6.000.000	30.000	2	4.200.000	35.000
4	3.800.000	35.000	4	4.100.000	32.000
5	3.600.000	43.000	6	3.000.000	30.000
8	2.300.000	48.000	7	2.500.000	35.000
10	2.600.000	45.000	10	2.600.000	30.000
12	3.000.000	45.000	13	3.000.000	20.000 (1)

(1) Form. leucocyt. : polyn. 6 ; mono. 1 ; lymph. 3.

Chez les deux chiens, la régénération globulaire est nettement amorcée le 12e jour: le n° 36 a regagné 700.000 glob., le n° 37, 500.000 ; le 13e jour, on pratique la splénectomie chez le chien 37 : la rate,

tuméfiée, ramollie, ne présente aucune réaction inflammatoire. L'opération pratiquée sur un animal en forte hypoglobulie, ne détermine cependant pas de troubles immédiat dans l'état général.

Les numérations sont reprises après la splénectomie.

Chien 36, témoin			Chien 37, splénectomisé le 13e jour		
Jours	Glob. rouges	Glob. blcs	Jours	Glob. rouges	Glob. blcs.
			15	3.100.000	30.000 (1)
			16	3.100.000	50.000
20	3.900.000	39.000	20	2.500.000	45.000
21	4.100.000	38.000	22	2.400.000	42.000
			23	2.000.000	40.000
26	4.500.000	31.000	27	2.200.000	50.000
			28	2.600.000	50.000
30	5.300.000	27.000	31	3.000.000	48.000
37	6.100.000	22.000		mort	

(1) Form. leucocyt. : polyn. 8 ; mon. 1 ; lymp. 1.

On peut dire que les chiffres se passent de commentaires. Tandis que le chien non splénectomisé, voit se poursuivre la régénération. d'une façon très constante. l'animal splénectomisé, voit sa régénération arrêtée. Après quelques jours, le nombre des globules décline lentement. Dix-huit jours après l'opération, le chiffre globulaire est le même que la veille de l'opération. A remarquer que le nombre des globules blancs a fortement augmenté ; la formule sanguine s'est modifiée dans le sens de l'augmentation du nombre des polynucléaires. Nous retrouvons donc ici, après la splénectomie au cours de l'anémie, l'hyperleucocytose que nous avions trouvée déjà. Cette hyperleucocytose est modérée. Elle ne contredit pas l'hypothèse de la formation de lymphocytes dans la rate, car le nombre des lymphocytes est en régression après splénectomie.

Par contre, l'augmentation du nombre des polynucléaires reste inexpliquée. Est-elle une conséquence de l'acte opératoire? Elle persiste trop longtemps pour devoir n'être attribuée qu'à cette cause unique. Sans doute est-elle l'expression d'une réaction sanguine, en fonction du rôle de la rate dans l'hématogénèse.

Il est à remarquer dans cette expérience, que le chien meurt sans que l'autopsie démontre la moindre lésion macroscopique. Pas d'hémorragie, pas d'infection ; la plaie opératiore s'est fermée per primam.

Le résultat de l'expérience N° 12 demandait vérification. Une même expérience est instituée.

Expérience N° 13. — Chien 38. Poids 8 k. 400.

Injection intra-péritonéale de 5 centgr. au kg. de bleu R.A.L.

NUMÉRATIONS GLOBULAIRES.

CHIEN 38, EN EXPÉRIENCE		
Jours	Globules rouges	Globules blancs
0	6.500.000	14.000
1	6.500.000	24.000
3	5.000.000	30.000
5	4.000.000	36.000
6	3.700.000	47.000
8	3.100.000	52.000
11	2.000.000	54.000
13	2.150.000	46.000
15	2.600.000	36.000 (1)

(1) Form. leucocytaire : polyn. 5 ; lymp. 4 ; monon. 1.

Le 15ᵉ jour splénectomie. Rate augmentée, molle, non adhérente.

CHIEN 38, SPLÉNECTOMISÉ LE 15ᵉ JOUR		
Jours	Globules rouges	Globules blancs
18	2.600.000	18.000
20	2.600.000	60.000
22	2.700.000	50.000
25	2.700.000	50.000
27	2.000.000	50.000
30	2.000.000	40.000
34	2.700.000	35.000
36	2.700.000	30.000
41	2.700.000	30.000
43	2.700.000	30.000
46	2.800.000	25.000
48	3.100.000	30.000
50	3.100.000	25.000
53	3.000.000	22.000
55	2.000.000	27.000
57	1.900.000	36.000
59	1.000.000	40.000
	mort	

Le chiffre globulaire ne montre que des variations insensibles jusqu'au 53ᵉ jour. A partir de ce jour l'hématogénèse, qui piétinait

sur place, recule et devient totalement insuffisante. Le chien meurt après une anémie de près de 60 % pendant 45 jours.

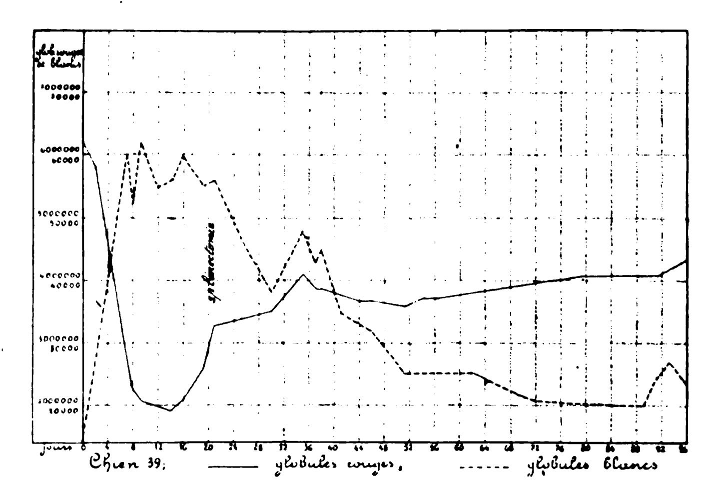
A remarquer ici également la leucocytose qui suit l'extirpation de la rate.

A l'autopsie, la seule lésion trouvée est l'état anémique de tous les tissus : pas d'hémorragie interne, aucune lésion inflammatoire au niveau de la plaie : *le foie est augmenté de volume.*

L'expérience est reprise avec un 3e chien.

Expérience No 14. — Chien 39. Poids 6 k. 400. Reçoit 40 ctgr. bleu Kahlbaum.

Résultats :



Graphique V.

NUMÉRATIONS GLOBULAIRES.

Chien 39, en expérience		
Jours	Globules rouges	Globules blancs
0	6.200.000	13.000
2	5.800.000	30.000
7	3.200.000	60.000
8	2.300.000	62.000
9	2.100.0000	62.000
12	2.00.000	55.000
14	1.900.000	56.000
16	2.100.000	60.000
19	2.600.000	55.000
21	3.500.000	56.000 (1)

(1) Form. leucocytaire : polyn. 5 ; mono. 1 ; lymph. 4.

L'anémie provoquée est très considérable et le maximum atteint tardivement : 14e jour. On laisse débuter la régénération, et au 21e jour, alors que le chien en 7 jours a regagné 32,5 % des globules qu'il avait perdus, on pratique la splénectomie. A noter que au cours des deux expériences précédentes, le chien 37, au moment de la splénectomie, n'avait regagné que 11 %, le chien 38, 13,3 % des globules détruits.

Chien 39, splénectomisé le 21e jour		
Jours	Globules rouges	Globules blancs
25	3.400.000	45.000 (1)
30	3.500.000	38.000
35	4.100.000	48.000
27	3.900.000	43.000
38	3.900.000	45.000
41	3.800.000	35.000
44	3.700.000	33.000
46	3.700.000	32.000
51	3.600.000	25.000
54	3.700.000	25.000
56	3.700.000	25.000
62	3.800.000	25.000
72	4.000.000	21.000
79	4.100.000	21.000
89	4.100.000	20.000
91	4.100.000	25.000
93	4.200.000	27.000
96	4.300.000	23.000
97	4.500.000	22.000
117	5.200.000	18.000
177	5.300.000	

(1) Form. leucocytaire : polyn. 7 ; mono. 2 ; lymp. 1.

Pendant six semaines (du 21e au 62e jour) le chien se maintient à peu près en équilibre ; à ce moment, la régénération l'emporte peu à peu, et 75 jours après la splénectomie le chien a passé de 3.300.000 à 4.300.000 ; 21 jours plus tard, il a encore gagné 000.000, atteignant 5.200.000 ; le chiffre globulaire s'arrête à ce niveau et deux mois après la dernière numération, une nouvelle numération donne 5.300.000. Ce chien vit en hypoglobulie légère sans qu'on puisse parler d'anémie ; il paraît entièrement normal, son poids augmente.

Il est à remarquer que chez ce chien, le nombre des globules blancs n'a pas augmenté après la splénectomie. L'augmentation relative des polynucléaires et la diminution des lymphocytes ont cependant été nettement marquées.

Deux expériences ont été instituées, avec les composés chimiques parents du bleu de méthylène et qui dans des expériences antérieures avaient donné des résultats très semblables à ceux donnés par le bleu de méthylène.

Expérience N° 15. — Chien 40. Poids 7 k. 100. Reçoit 3 centigr. au kg. de thionine.

Chien 40.	
Jours	Globules rouges
0	6.800.000
2	6.500.000
4	4.700.000
6	4.000.000
9	4.100.000
11	3.600.000
16	3.700.000

L'anémie est moins intense qu'avec le bleu ; le minimum globulaire est atteint le 11e jour, le 16e jour alors que l'animal a commencé la régénération globulaire, on fait la splénectomie :

Chien 40. Splénectomisé le 16e jour.	
Jours.	Globules rouges.
18	3.000.000
21	3.600.000
25	3.800.000
32	3.800.000
37	4.400.000
40	4.900.000
43	5.000.000
45	5.100.000
49	5.200.000
57	5.450.000
60	5.500.000
61	5.600.000
66	5.800.000
75	6.400.000

La régénération au lieu de progresser rapidement, comme chez l'animal normal, traine, devient très lente, ce n'est que le 75e jour que le chien splénectomisé regagne son chiffre globulaire.

Avec l'azur de méthylène, qui dans les expériences antérieures avait montré une toxicité supérieure à celle du bleu, l'expérience faite dans les mêmes conditions donne les résultats suivants :

Expérience N° 16. — Chien 41. Poids 3 k. 400, 3 centigr. au kg. d'azur de méthylène.

CHIEN 41.	
Jours	Globules rouges
0	6.200.000
2	5.200.000
6	3.600.000
7	2.700.000
9	2.800.000
12	3.300.000
14	3.400.000

La chute globulaire est rapide et profonde. Le minimum globulaire est atteint dès le 7e jour. Le 14e jour le chien a regagné 20 % des globules détruits. On fait la splénectomie.

CHIEN 14. SPLÉNECTOMISÉ LE 14e JOUR.	
Jours	Globules rouges.
16	3.300.000
19	3.500.000
24	3.700.000
30	3.700.000
33	3.700.000
35	4.000.000
41	4.100.000
44	4.200.000
48	4.300.000
50	4.300.000
56	4.400.000
65	4.500.000
68	mort

La régénération qui progressait rapidement, semble arrêtée net dans sa marche. L'animal, entre deux numérations, regagne péniblement quelques globules ; la fonction de régénération globulaire est très atteinte. Le 68e jour, le chien meurt, d'anémie subaigüe. L'autopsie montre deux faits très intéressants : *le foie est notablement agrandi* ; *la vésicule bilaire est énorme*.

Les phénomènes d'hypersécrétion biliaires relevés ici, sont à rapprocher des phénomènes d'autopsie du chien 38 (expérience 13) où le foie a été trouvé augmenté de volume, et de l'expérience 2 (chien 31) où l'autopsie avait montré une obstruction intestinale par calculs biliaires. Ces trois cas d'hépatomégalie et d'hypersécrétion biliaire après splénectomie sont très intéressants. D'une part, ils semblent bien confirmer les faits énoncés explicitement par FREYTAG, qui voit dans la rate, un dépôt de fer ; en l'absence de la rate, le fer provenant de la destruction érythrocytique ne peut plus être utilisé ; d'où son élimimination soit par les pigments biliaires, soit par l'urine (GROSSENBACHER). D'autre part, ces faits confirment les données de PEARCE, AUSTIN et MUSSER, sur la suppléance du foie (et notamment des cellules étoilées du foie) dans la destruction des résidus cellulaires d'érythrocytes.

On ne peut faire à nos expériences, le reproche que l'opération est pratiquée chez des animaux en état d'anémie ; en effet, les chiens splénectomisés, alors que souvent leur chiffre globulaire est réduit au 1/3 de sa valeur antérieure, supportent parfaitement l'opération. L'état général n'en est rien altéré, le lendemain et même les premiers jours après le splénectomie. L'état des animaux au moment de l'opération ne peut donc ici influencer que de façon très restreinte le sort ultérieur de l'animal.

Le rôle direct de la rate dans la régénération globulaire, chez l'adulte, est généralement nié. Les histologistes sont d'accord pour affirmer que d'une façon générale, la rate ne forme pas d'érythroblastes. Mais à côté d'un rôle formateur direct — tel que celui de la moëlle osseuse — la rate pourrait agir sur la fonction hématopoétique de façon indirecte. Cela ressort déjà des expériences de DANILEWSKY, des résultats obtenus par KRUMBHAAR et MUSSER, par l'injection de pulpe de rate. De nos propres expériences, l'intervention de la rate dans l'érythropoïèse se déduit tout naturellement.

Le fait que chez un chien normal, la splénectomie ne provoque pas d'anémie ne prouve pas que la rate n'intervient pas dans la régénération : il montre simplement que la rate d'un chien normal n'est pas le stimulus nécessaire de l'érythropoïèse. Mais bouleversez les conditions normales, obligez l'organisme à recourir à toutes ses ressources : le déficit causé par la splénectomie apparaît immédiatement. Le facteur hématopoïétique de la rate est un facteur de réserve ; il n'intervient qu'en présence d'anémie aigüe. Sa

disparition à ce moment, provoque un véritable effondrement de la régénération.

Ce facteur que la rate apporte dans la régénération est-il dû au fait que la rate « stocke » le fer provenant de l'érythrolyse (FREYTAG) ou à une hormone : réaction humorale à la lyse des stromas globulaires, antigène interne? Les deux hypothèses ne s'excluent pas.

CONCLUSIONS.

1° La splénectomie ne provoque pas par elle-même d'anémie.

2° La splénectomie, pratiquée antérieurement à l'injection, rend le chien notablement plus sensible à l'intoxication par le bleu de méthylène. Cette hypersensibilité se traduit par une anémie plus intense et s'accompagne d'une hyperleucocytose plus élevée.

3° Si l'injection est faite dans la première semaine ou un long temps (6 mois) après la splénectomie, la régénération globulaire post-anémique n'est pas retardée. Si elle est faite vers le 3e mois après la splénectomie, ou si la splénectomie a été précédée d'une ou plusieurs injections de bleu, la régénération est retardée.

4° La splénectomie augmente la résistance globulaire « in vitro » vis-à-vis des solutions hypotoniques, elle la diminue vis-à-vis des solutions de bleu de méthylène.

5° La résistance globulaire aux solutions hypotoniques diminue après injection de bleu au chien splénectomisé.

6° Il y a intérêt à distinguer deux catégories de résistance globulaire : aux solutions hypotoniques et aux solutions d'agents chimiquement hémolytiques. La splénectomie met en évidence l'existence de ces deux catégories.

7° La splénectomie au cours de l'anémie, due à l'injection de bleu de méthylène, empêche ou entrave fortement la régénération globulaire.

8° La rate possède donc une fonction de désintoxication et est un facteur (à action discontinue?) de la régénération globulaire.

BIBLIOGRAPHIE.

1. Achard, Foix et Salin. — *C. R. Soc. de Biologie,* 1912, I. p. 394, 435.
2. Asher et Grossenbacher. — *Zentr. für Physiolog.* 1908. XXII, p. 375.
3. Asher et Vogel. — *Bioch. Zeits.* 43, p. 386.
4. Bain. — *Journ. of Physiol.* 29, 1903, p. 352.
5. Banti. — *Gaz. del osped.* 1895. 16, p. 489.
6. Banti. — *Sem. médic.* 1913, n° 27, p. 313.
7. Bayer. — *Zentr. für Physiol.* XXIV. 1910, p. 289.
8. Bénard. — *Presse médic.* 1913, n° 17, p. 376.
9. Bory. — *Presse médic.* 1914, n° 3.
10. Bottazzi. — *Arch. ital. Biol.* XXIV, p. 453.
11. Bottazzi. — *Arch. ital. Biol.* XXVI, p. 161.
12. Brissaud et Bauer. — *C. R. Soc. de Biologie,* 1907, p. 1068.
13. R. Burow. — *Bioch. Zeitschr.* 25, p. 165.
14. Chalier et Charlet. — *Journ. de Physiol. et de Path. gén.* 1911, p. 728.
15. Danilewsky. — *Pflügers Arch.* LXI, 1895, p. 264,.
16. Domenicci. — *voy.* Pel.
17. Foix et Salin. — C. R. *Soc. de Biol.* 1911, p. 562,.
18. Freytag. — *Pflügers. Arch.* CXX, 1907, p. 516.
19. Gabbi. — *Beitr. zur Path. Anat. und z. allg. Path.* XIV, 1893, p. 351.
Gabbi. — *id.* XIX, 1896, p. 647.
20. Gambarati. — *voy.* Pugliese.
21. Gilbert et Chabrol. — C. R. *Soc. de Biologie,* 1910, p. 836 et 980.
Gilbert et Chabrol. — C. R. *Soc. de Biologie,* 1911, p. 162.
22. Gilbert, Chabrol et Bénard. — C. R. *Soc de Biologie,* 1911, II, p. 161, 593.
Gilbert, Chabrol et Bénard. — C. R. *Soc. de Biologie,* 1912, I, p 770.
Gilbert, Chabrol et Bénard. — C. R. *Soc. de Biol.* 1912, II, p. 559, 711.
23. Grigorescu. — *Arch. de Physiol.* III. 1891, p. 561.
24. Hamburger. — *Arch. intern. de Physiol.* 1921. p. 649.
25. Hartmann et Vaquez. — *C. R. Soc. de Biol.* 1897, p. 126.
26. Hédon. — *Arch. de Pharmacodynamie.* 1901. p. 385.
27. Hunter. — *Lancet,* 1892, II, nr 3613,
28. Joannovics et Pick. — *Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap.* 1910.
29. Kappis. — *Munch. Med. Wochenschr.* 1910.

30. KARSNER et PEARCE. — *Journ. of exper. Medecine.* 1912, XVI, p. 769.

31. KRUMBHAAR et MUSSER. — *Journ. of exper. Medecine,* XX., 1914.

32. KRUMBHAAR, MUSSER et PEARCE. — *Journ. of exper. Medecine,* XVIII, 1913, p. 665.

33. LAUDENBACH. — *Arch. de Physiol.* XXVIII, p. 739.

34. E. et W. LEAKE. — *Journ. of Pharmacol. and exper. Therapeutic.* XXII, 1923.

35. LEPEHNE. — *Deutsch. Mediz. Wochenschr.* XXVIII. 1922, p. 1606.

36. LESOURD et PAGNIEZ. — *C. R. Soc. de Biol.* 1910.

37. MUSSER. — *Arch. int. Medecine,* IX, 1912 p. 592.

38. MUSSER et KRUMBHAAR. — *Journ. of exper. Medecine.* XVIII, 1913, p. 487.

39. NAGELI. — *Blutkrankeiten, 2 auf.*

40. NICOLAS et BEAU. — *Journ. de Physiol.* III, 1901, p. 68, 951.

41. NICOLAS et DUMOULIN. — *C. R. Soc. Biol.* 1897, p. 1073.

42. NICOLAS, DUMOULIN et FROMERT. — *Id.*, p. 1097.

43. NOGUCHI. — *Berl. Klin. Wochenschr.* 1912.

44. NOLF. — *C. R. Soc. de Biol.* 1912, p. 121.

45. NOLF. — *C. R. de la Soc. de Biologie,* 1912, p. 52.

46. PANA. — voy. Pugliese.

47. PARISOT. — *C. R. Soc. de Biol.* 1912, p. 187.

48. PATON et GOODALL. — *Journ. of Physiol.* XXV, 1903, p. 422.

49. PATON, GULLAND et FOWLER. — *Journ. of Physiol.* XXXIII.

50. PAWLOW-SILVANSKI. — voy. Vorwerk.

51. PEARCE et AUSTIN. — *Journ. of exper. Medecine.* XVI, 1912, p. 781.

52. PEARCE, AUSTIN et EISENBREY. — *Journ. of exper. Med.* XVII, p. 375.

53. PEARCE, AUSTIN et MUSSER. — *Journ. of exper. Med.* XVI, p. 758.

54. PEARCE et PEET. — *Journ. of exper. Med.* XVIII, p. 494.

55. PEARCE, AUSTIN et KRUMBHAAR. — *Journ. of exper. Med.* XVI. p. 363.

56. PEL. — *Deutsch Arch. f. klin. Mediz.* 1912, p. 166.

57. PORT. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.,* LXIX. 1912, p. 307.

58. PORT. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* LXXIII, 1913, p. 25.

59. PORT et MASCHKE. — voy. Port.

60. PUGLIESE. — *Arch. f. Anat. u. Physiol.* 1899, p. 60.

61. PUGLIESE. — *Zentralblatt f. Physiol.* 1911. p. 1011.

62. PUGLIESE et LUZATTI. — *Arch. ital. de Biologie.* 1910. XXXIII, p. 349.

63. RICHET. — *Journ. de Physiol.* XV, p. 579.
64. RIEGNER. *Berl. Klin. Wochenschr.* 1895.
65. SANDAYA. — Voy. Port.
66. SCHENK. — *Wien. med. Klin.* 1920. XVI, p. 283.
67. SCHMINCKE et FLURY. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm* LXIV, p. 161.
68. SOLLBERGER. — *Biochem. Zeitsch.* LV, p.13.
69. STRASSER et NEUMANN. — *Med. Klin.* 1909.
70. VAQUEZ et AUBERTIN. — *C. R. Soc. de Biologie.* LVI, p 782.
71. VOORHOEVE. — *Arch. néerl. de Physiol.* VIII, 1923, p. 1.
72. VORWERK. — *Deutsch. Zeitschr. f. Chir.* b. 111.
73. WEILL. — *Arch. int. de Physiol.* 1912, p. 180.
74. WIDAL, ABRAMI et BRULÉ. — *C. R. Soc. de Biologie.* 1912. I. p. 694.
75. WIDAL, ABRAMI et BRULÉ. — *C. R. Soc. de Biologie.* 1912. I. p. 732.
76. ZIMMERMANN. — *Biochem Zeitschr.* XVII, p. 297. 1909
77. HUYGHEBAERT — *Arch. int. Pharmacodynamie.* 1924, XXIX. p. 405.

TRAVAIL DE LA DEUXIÈME CLINIQUE MÉDICALE DE L'UNIVERSITÉ DE BUCAREST.

DIRECTEUR : PROF. D. DANIÉLOPOLU

ACTION DE LA PAPAVÉRINE SUR L'ESTOMAC DE L'HOMME

PAR

PROF. D. DANIÉLOPOLU

et

D. SIMICI
Conférencier à la Faculté de médecine de Bucarest.

C. DIMITRIU
Assistant de la clinique.

Il est classique d'admettre que la papavérine est un paralysant de la fibre lisse. Les auteurs qui se sont occupés jusqu'à présent de la question, ont constaté après la papavérine une inhibition de la musculature intestinale (PAL, GROSSMANN), bronchique (PAL), utérine (PAL, POHL, HALTAN), du tonus vasculaire (PAL et GROSSMANN). MACHT obtient avec la papavérine une baisse de la tension artérielle expliquée par une vaso-dilatation qui se produit spécialement dans le territoire abdominal. SCHROEDER obtient avec la papavérine un ralentissement du cœur. POHL démontre que 20 mgr. de papavérine injectées dans le sac lymphatique de la grenouille arrêtent le cœur. HALLE obtient aussi un ralentissement du cœur après les solutions concentrée de papavérine. MACHT obtient avec la papavérine un relâchement du tonus de la vésicule biliaire et des conduits séminaux. LA FÈVRE DE ARRIC étudie sur le chien à l'aide de la radioscopie l'action de la papavérine sur la motilité gastro-intestinale. L'auteur trouve que les contractions de l'estomac sont moins intenses après la papavérine. La traversée dans l'intestin grêle est prolongée, mais pas à la suite d'une paralysie intestinale : le calibre de l'intestin diminue et l'on remarque quelquefois des contractions violentes qui sont inefficaces. La papavérine agit d'après cet auteur sur l'intestin de la même manière que l'opium.

Toutes les recherches pharmacologiques faites sur l'estomac de l'homme ont été exécutées avec des méthodes qui sont loin de pouvoir nous fournir des renseignements précis. On se contentait la plupart du temps de juger les effets de la papavérine d'après les modifications

cliniques obtenues. Tout au plus on se servait de la radioscopie. Mais ces méthodes ne peuvent nous donner que des impressions. Ce n'est que la méthode graphique d'inscription viscérale qui peut nous fournir des renseignements égalant en précision ceux que l'on obtient en physiologie expérimentale. Nous renvoyons pour les détails de la méthode d'inscription viscérale à nos travaux antérieurs (1).

Nous exposerons dans ce mémoire les résultats que nous avons obtenus sur l'estomac de l'homme après les injections intra-veineuses de papavérine. La dose a variée entre un et trois centigrammes.

Dans une partie de nos recherches nous avons fait dans la même séance plusieurs injections à la file.

Nous attirons l'attention sur le fait que pour étudier l'action de la papavérine sur l'estomac de l'homme, l'insuflation de l'organe ne doit être ni trop faible, ni trop forte. Si elle est trop faible les effets sont minimes ; si elle est trop forte la simple distension de l'organe le fait entrer dans un état de tétanos suivie de paralysie. Nous avons exposé dans des travaux antérieurs (2) le mécanisme de production de ce phénomène.

Nos recherches ont été exécutées sur des sujets normaux de 20 à 22 ans.

1. — La papavérine produit sur l'estomac de l'homme une première phase d'hypermotilité suivie d'une seconde phase de paralysie.

Les fig. 1-*a* et 1-*b* représentent l'action de deux injections successives de papavérine de 1 ½ ctgr. chacune. Après la seconde injection l'estomac augmente l'amplitude de ses contractions. Les contractions se fusionnent incomplètement et l'organe entre en contraction demi tétanique. A un moment donné, et assez brusquement, se déclanche une paralysie de l'organe, de longue durée.

Nous avons répété plusieurs fois ces expériences sur plusieurs sujets et les résultats ont été toujours les mêmes.

Mais quelquefois, beaucoup plus rarement, la phase de paralysie est plus courte. Les figures 2*a*, 2*b* et 2*c* montrent les effets de plusieurs injections intra-veineuses de papavérine. La première injection d'un ctgr. augmente l'amplitude des contractions de l'estomac et finalement l'organe entre en contraction tétanique (fig. 2*b*). A un moment donné commence une phase de paralysie de courte durée après laquelle l'estomac se remet à se contracter. Une seconde injection d'un ctgr. de papavérine reproduit le même phénoméne, un peu moins intense (fig. 2*c*).

---

(1) Réunion roumaine de Biologie 1921, publié dans le *Bull. de la Société de Biologie de Paris* 1922 ; *Revue neurologique* 1922, etc.

(2) R. roumaine de Biologie, 1924.

Fig. 1-b.

Fig. 1-a

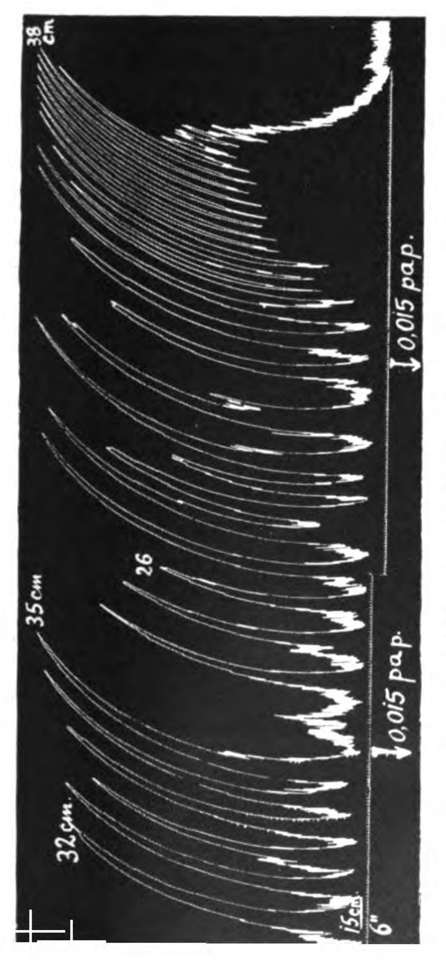


Fig. 1-a. La papavérine produit une exagération de l'amplitude des contractions. L'estomac entre en tétanos et quelque temps après, brusquement, se paralyse. — La phase de paralysie a une longue durée. Temps six secondes. Réduction 1/3.

2. — Les effets de la papavérine dépendent du degré de motilité gastrique.

Quand la motilité est exagérée, comme cela se passe dans la fig. 3, les effets de la papavérine se produisent plus rapidement. Par contre ses effets sont beaucoup plus lents à se produire sur un estomac atone. Les figures 4*a* et 4*b* en sont un exemple ; une première injection intra-veineuse de 2 ctgr. de papavérine produit une exagération de la contractilité beaucoup plus tardive (fig. 4*a*). Une seconde injection d'un ctgr., faite à un moment où la motilité gastrique avait été déjà exagérée sous l'influence de la première injection, provoque rapidement le tétanos de l'organe suivi de la phase caractéristique de paralysie. Nous constatons la même action tardive dans les figures 5-*a*, 5-*b* et 5-*c*, figures qui représentent de même l'action de la papavérine sur un estomac dont la contractilité est faible.

Il est facile de reproduire expérimentalement soit les effets des figures 1 et 3, soit ceux des figures 4 et 5, en variant la distension de l'organe et par conséquent le degré de motilité de ses parois. Si la motilité est assez grande, l'on obtient les effets rapides des figures 1 et 3, si la motilité est très faible, les effets lents des figures 4 et 5.

Fig. 2-a.

Fig. 2-b.

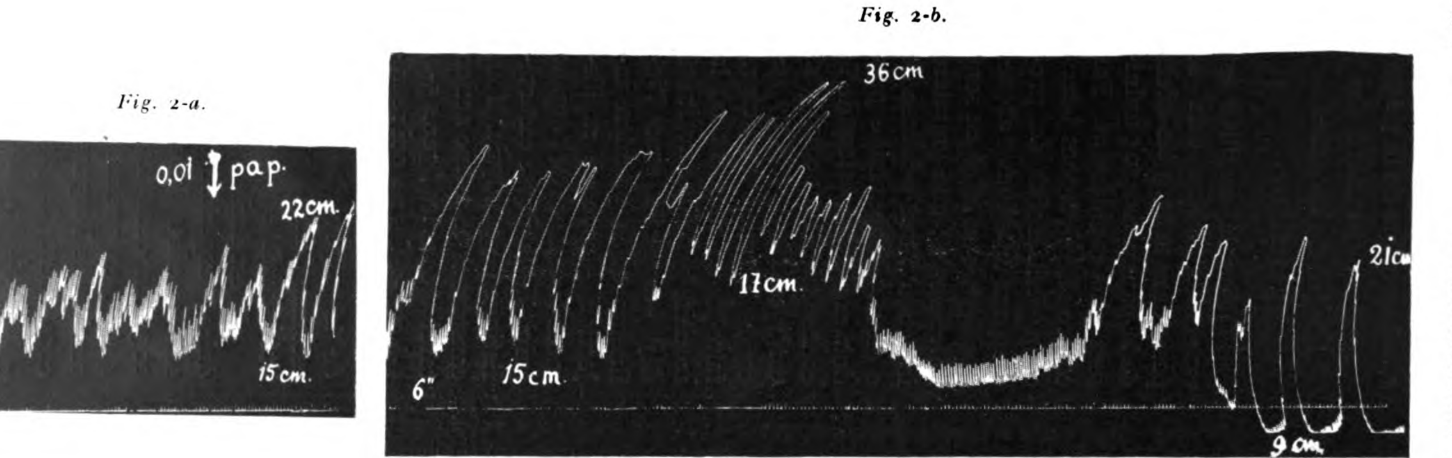


Fig. 2-c.

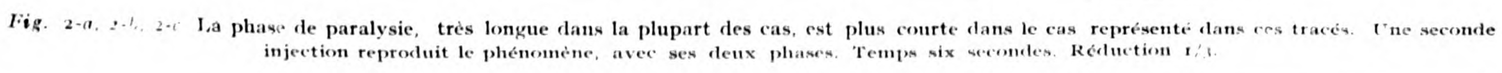


***Fig.* 2-a, 2-b, 2-c** La phase de paralysie, très longue dans la plupart des cas, est plus courte dans le cas représenté dans ces tracés. Une seconde injection reproduit le phénomène, avec ses deux phases. Temps six secondes. Réduction 1/3.

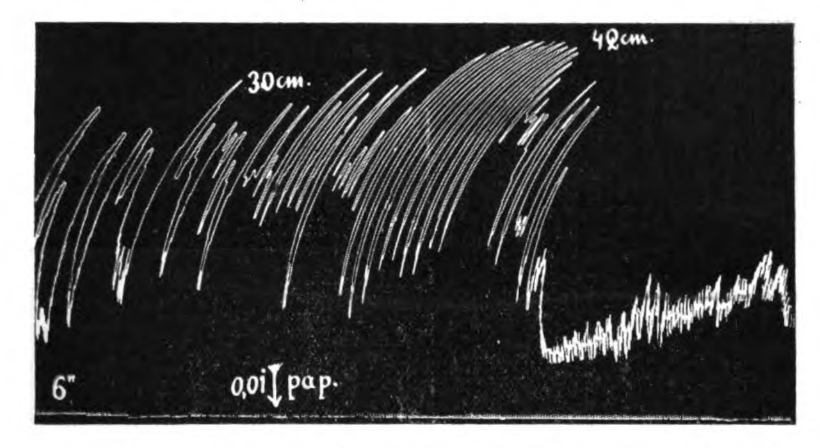


Fig. 3. L'action de la papavérine sur un estomac hypercontractile est plus rapide. Réduction 1/3. Temps 6 secondes.

3. — Les effets de la papavérine ressemblent beaucoup aux effets de la compression du vague.

Si nous comparons les figures 1 et 3 obtenues par la papavérine aux tracés de la figure 6 qui représente les effets sur l'estomac de l'homme de l'excitation du vague au cou, nous voyons que les courbes se ressemblent énormément. Il ne manque dans la courbe de la papavérine que la phase précoce d'inhibition, qui se produit au moment même de la compression du vague.

Disons encore que la même courbe peut être obtenue sur l'estomac de l'homme par une distension de l'organe, sans papavérine, ni excitation du vague. Mais la distension doit être excessive, beaucoup plus forte que dans nos expériences.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS.

Contrairement aux données classiques, nos recherches démontrent que la papavérine injectée dans la veine, excite à une certaine dose la contractilité de l'estomac. C'est sa seule action, car la phase de paralysie qui suit n'est pas, selon nous, le fait direct de la papavérine, mais bien le résultat inévitable de la phase d'excitation.

Nous avons démontré antérieurement (1) que l'excitation du vague produit comme effet tardif, une phase d'excitation suivie d'une phase de paralysie. La phase d'excitation est un phénomène qui n'est

(1) Réunion roumaine de Biologie, mai 1924, publié dans le *Bulletin de la Société de Biologie de Paris*.

Fig. 4a et 4b. — Action de la papavérine sur un estomac qui se contracte faiblement. La première injection augmente l'amplitude de contraction ; la seconde fait entrer l'organe en contraction tétanique. Cette dernière est suivie inévitablement d'une phase de paralysie de longue durée. Temps six secondes. Réduction 1/3.

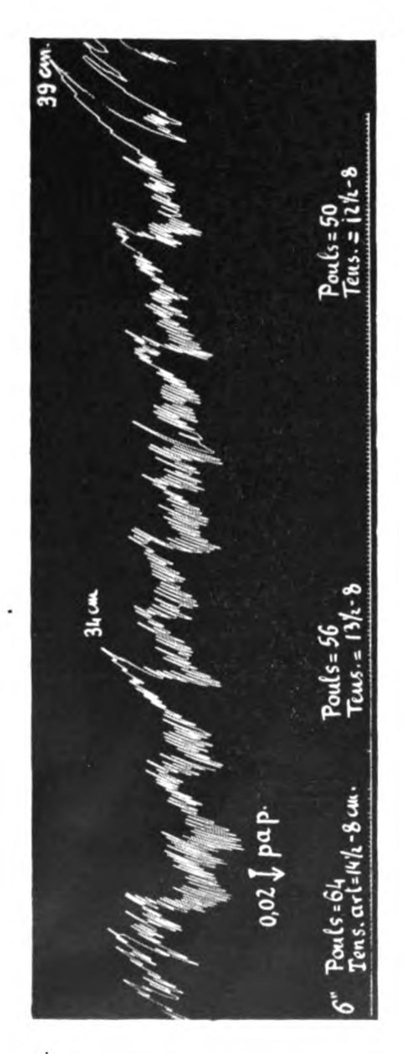


Fig. 4-*a*.

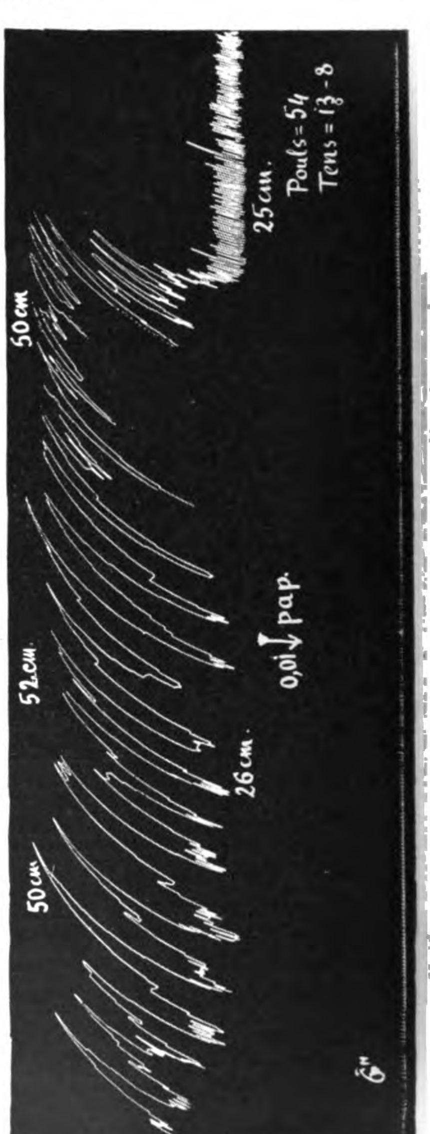
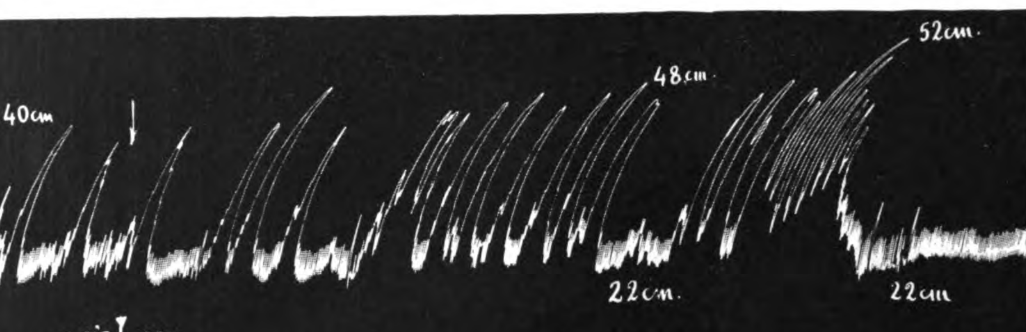


Fig. 4-*b*.

Fig. 5-a.

Fig. 5-b.



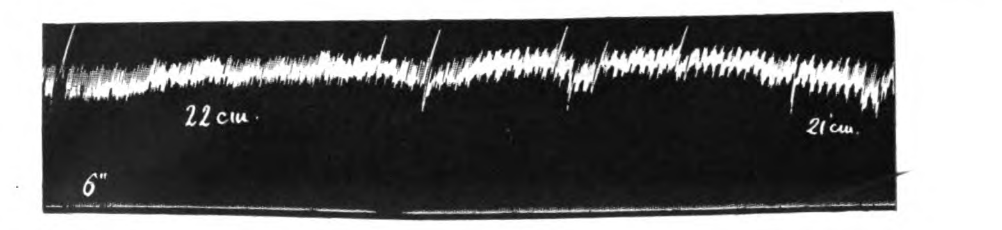


Fig. 5-a, 5-b et 5-c. Action de la papavérine sur un estomac qui se contracte à peine. La première injection exagère la contractilité ; mais ce n'est que la seconde qui fait entrer l'organe en contraction tétanique. Cette dernière commande la phase de paralysie qui est inévitable après la phase de tétanos. Temps six secondes, Réduction 1/3.

que déclanché par l'excitation du vague mais qui se continue et progresse sur son propre compte, longtemps après que toute excitation du nerf a cessé (fig. 6). Quelque temps après que l'excitation du vague a fini, l'estomac amplifie de plus en plus ses contractions et entre en tétanos. Mais, une fois que la contraction est arrivée à son maximum et qu'elle a duré un certain temps, l'estomac, brusquement, se paralyse. Nous avons interprété la phase d'excitation comme due à un

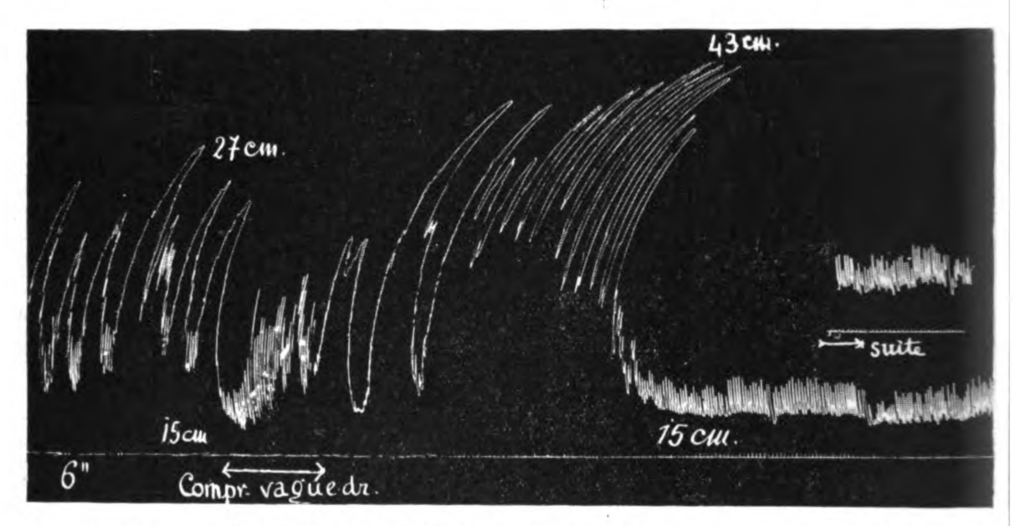


Fig. 6. La courbe obtenue par l'excitation du vague au cou, ressemble à la courbe e la papavérine. Il ne manque que la phase précoce d'inhibition qui se produit pendant l'excitation du vague. Temps six secondes. Réduction 1/3.

enchaînement des réflexes dont le point de départ se trouve dans la paroi de l'estomac et qui augmente de plus en plus sa contractilité. Nous avons expliqué, d'un autre côté, la phase de paralysie comme le résultat d'un travail excessif de la musculature gastrique qui rend à un moment donné les éléments moteurs de l'organe inexcitables. Nous donnons une interprétation à peu près analogue à la courbe de la papavérine. La papavérine augmente l'excitabilité des éléments moteurs intra-gastriques et produit la première phase d'hyperexcitabilité et de demi-tétanos. Nous n'interprétons pas la seconde phase de paralysie comme l'effet de la papavérine. La courbe de la papavérine et celle de la compression du vague se ressemble trop pour ne pas interpréter de la même manière les deux expériences. C'est le travail excessif de l'estomac provoqué par la papavérine qui déclanche à un moment donné la paralysie de l'organe. Si l'on fait pendant la phase de paralysie une injection de papavérine, cette substance reste sans effet. Nous avons fait, en outre, l'expérience croisée et nous avons remarqué que la compression du vague est inefficace pendant la phase de paralysie de

la papavérine ; que d'un autre côté la papavérine n'a aucun effet sur la contractilité de l'estomac si elle est injectée pendant la phase de paralysie de la compression du vague.

Il résulte de ces recherches et de celles publiées antérieurement que *l'excitation mécanique produite par une distension énergique de l'estomac, l'excitation du vague au cou et la papavérine à une certaine dose, provoquent la même courbe composée d'une phase d'excitation et d'une phase de paralysie.* Le mécanisme de production est à peu près le même dans les trois cas et le point de départ du phénomène siège dans la paroi de l'estomac.

Nous devons insister aussi sur le fait que nous ne soutenons l'action excitante de la papavérine que pour les doses que nous avons employés. Il est possible que des doses plus grandes aient une action paralysante directe.

Nous reviendrons dans des travaux ultérieurs sur le mécanisme de production du phénomène décrit dans ce mémoire.

FROM THE DEPARTMENT OF PHARMACOLOGY OF THE MEDICAL SCHOOL OF WESTERN RESERVE UNIVERSITY, CLEVELAND, OH. U. S. A.

INVESTIGATIONS ON SALINE CATHARTICS.

I. — Magnesium Sulphate on Excised Intestine : Minimal Concentration applied externally in Locke's Solution ; Magnus method

by

A. RADEMAEKERS AND TORALD SOLLMANN.

Introduction.

The osmotic water retention by the unabsorbed portion of cathartic salts undoubtedly plays a very important, if not the dominant part in the liquid stools of saline catharsis and in the prompt evacuation of the colon. It is more difficult, however, to accept it as an adequate explanation of the increased peristalsis of the small intestine (PADTBERG, 1909 (1)), whose contents are normally liquid ; or for the prompt defecation which generally occurs often within an hour, i. e. before the salt itself would normally reach the large intestine HERZ (COOK and SCHLESINGER, 1908 (2)). These phenomena suggest a more direct stimulation. Many explanations have been attempted ; but the data themselves are too incomplete, and often too contradictory, to justify the acceptance of any of the explanations. The chief object of the following series of investigations has been to search for additional data, and to clear up some of the discordant observations that are now recorded in the literature. The final disposition of these will probably require that the general problem be approached from many sides ; only a few of these can be taken up here. We shall concern ourselves mainly with the behavior of small intestines, since these are obviously the seat of the quickened peristalsis that is observed clinically.

The development of the convenient methods of working with excised mammalian tissues proved rather disappointing for the saline cathartics for whilst some of these, notably citrates, are powerful stimulants, others are nearly indifferent, and the clinically highly effective magnesium sulphate was found actually depressant, when added to the bath in which the intestine was immersed. TYRODE, 1910 (3) thought that he had solved the difficulty by observing that stimulation resulted when magnesium sulphate was placed in the *interior* of the intestines ; but DE HEER, 1911 (4) failed to obtain this result — a contradiction that we shall consider further in a later paper.

Although the depressant effects of external applications have been universally accepted, the published data for this view are curiously scanty and incomplete. TYRODE quotes the quantity for a single experiment, namely a concentration of probably 1 : 2500. On the other hand he introduced as superior to « Locke's » a solution, which has since become popular as « TYRODE'S Solution », and which amongst other things contains $MgCl_2$ 1:10,000. This is a modification of the solution of HÉDON and FLEIG, 1905, (5), which contains $MgSO_4$ 1:3300. These authors claim that their solution maintains the intestinal rhythm longer than Locke's solution, but attribute this chiefly to the alkalinity. Neither they nor TYRODE describe the experiments that led them to the addition of magnesium; perhaps this was mainly prompted by the endeavor to imitate the blood plasma, which contains magnesium corresponding to $MgSO_4$ 1:10,000.

On the other hand, it is also quite conceivable that low concentrations of magnesium such as exist in these solutions might be actually stimulant ; and if so, this might furnish a simple explanation of the peristaltic response in living animals, for the magnesium ion being poorly absorbed, and having to pass across the capillary and lymphatic network of the submucosa before reaching the intestinal muscle, its concentration in the latter would probably not rise very high, even if concentrated solutions had been administered — a disproportion that has been shown by UHLMANN and ZWICK, 1920 (6) to exist even for much more absorbable substances. It appeared important, therefore to gather definite observations of the effects of dilute solutions of magnesium salts on the intestinal musculature.

Method.

The ordinary arrangement of Magnus was used, with some unessential modifications. This records especially the longitudinal contractions. The lever was not weighted. The bath in which the strips were immersed was filled with 250 cc of Locke's saline fluid (NaCl 0.2 ; KCl 0.42 ; $CaCl_2$ crystals 0.24 ; $NaHCO_3$ 0.15 ; Water 1000). This

was used in preference to the TYRODE and similar liquids, since these already contain considerable magnesium. A little glucose was added ; and a sufficient stream of oxygen was bubbled continuously through the liquid. The temperature was kept constant, about 38.5°C.

The intestinal segments, about 3 to 4 cm in length, were taken from the upper and middle third of jejunum. The mesentery was trimmed away, and the tissue was carefully washed with Locke's solution. In the first three experiments the intestines were kept for one to six hours in Locke's solution at 4 to 5°C, before they were used. In the 5 later experiments the segments were excised and used directly from the living animal, anesthetized with urethane. The results were apparently identical.

The Normal Contractions.

The observations were made on 26 segments, taken from eight animals — six rabbits and two cats. The movements of the segments usually started promptly after immersion and became regular and constant within five minutes, especially when fresh intestine was used ; however to insure against unexpected spontaneous variations, they were allowed to trace for 20 to 30 minutes before any magneisum was added.

In the rabbit, the most common type of normal contractions is a regular pendulum rhythm, generally superimposed on faint tonus waves of a slower rate. Occasionally these tonus waves are much more marked. Exceptionally, very active pendulum movements alternate with periods of almost complete arrest. This type is perhaps pathological, since it was observed by us only in some of the loops of two animals (Experiments V and VII) which showed evidence of diarrhea.

The movements of cats' intestine are generally more irregular than is normal for rabbits. Sometimes there are fairly regular tonus waves, or moderate pendulum movements superimposed on these ; but on other occasions, the curves are very irregular, and periods of active pendulum movements and high tone alternate with periods when the longitudinal muscle appears depressed and the circular coat highly active.

True peristaltic waves were never observed, as one might expect ; for these are chiefly produced by filling the intestine.

Response to Magnesium Sulphate.

When the movements had become sufficiently constant, magnesium sulphate solution was added drop by drop, in accurately measured quantities, from 0.5 to 2.5 cc of 1% anhydrous $MgSO_4$ per 250 cc of

Locke's solution ; stirring as needed, so as to secure a prompt and uniform distribution of the magnesium in the solution. When the effets of a given dilution of magnesium has thus been recorded and a constant had been reached, the concentration was increased and so on the actual proportions ranging, in different experiments, from 1:250,000 to 1:1250. *All concentrations are calculated as anhydrous* $MgSO_4$.

The results, although differing somewhat in degree, are so uniform in direction that they can be summarized quite briefly :

At no time, and with no concentration, was the activity of the intestinal movements increased ; on the contrary, these are decreased even by very low concentrations. The depression usually begins with concentrations of less than 1:20,000 ; often with lesst han 1:50,000. It becomes more and more pronounced as the concentration is increased ; but the movements of rabbits' intestine are still quite vigorous with 1:1250 (figure 6) ; with cats' intestine complete suppression of movements was observed with 1:1430 in one experiment ; and almost complete arrest, with 1:2500 in another experiment.

The depression is most manifest in the pendulum movements, as illustrated by figures 1, 2 and 3, which show the successive effects of $MgSO_4$ 1:25.000 ; 1:4160 and 1:2770 on a single segment of rabbits' intestine.

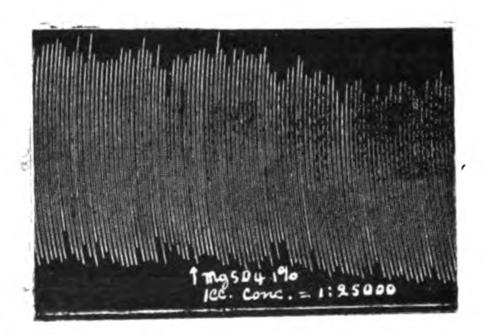


Fig. 1.

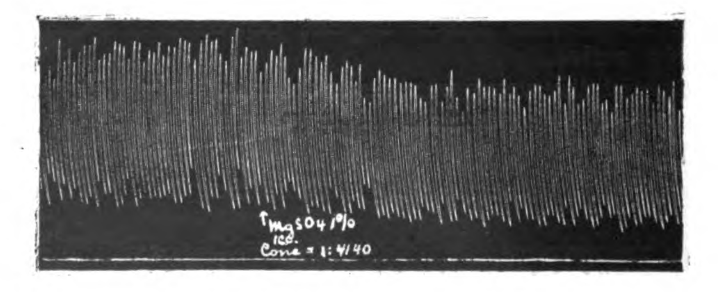


Fig. 2.

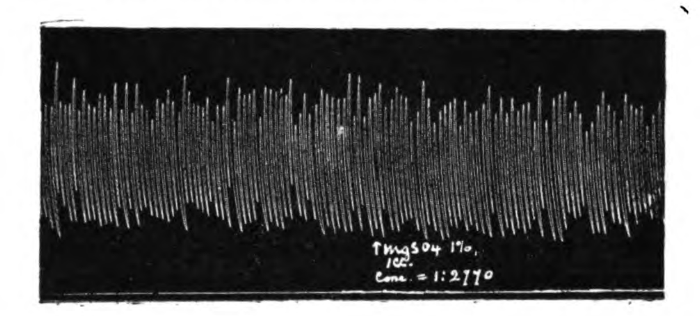


Fig. 3.

The tonus waves are generally less affected, but may also be suppressed, as shown in figure 4. (rabbit, 1:50,000).

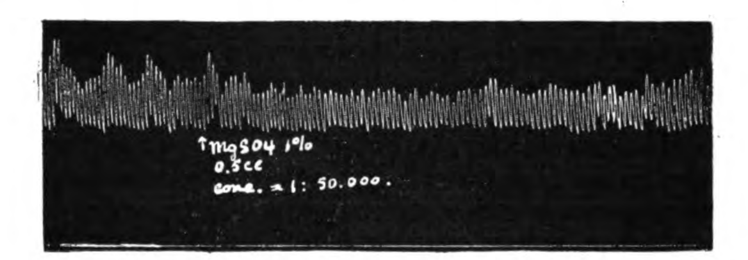


Fig. 4.

The tone-level is usually rather slightly depressed, but is sometimes considerably lowered as shown in figure 5 (cat, 1:20,000).



Fig. 5.

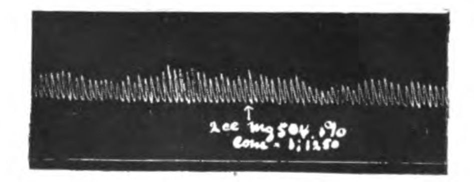


Fig. 6.

Discussion.

Direct stimulation of the intestinal muscle evidentally can play no part in the magnesium catharsis, since even minimal doses are depressant. The low concentration that produces definite depression may arouse surprise. It is usually distinctly below the magnesium level of the blood-plasma. This need not be a physiological detriment, since maximal intestinal movements may not be desirable for the normal organism. The depressant concentration also lies below the magnesium content of TYRODES' and especially of the HÉDON-FLEIG solutions which were introduced especially for excised intestine. The superiority of these solutions is doubtless due mainly to the buffer-alkali. The authors do not present any evidence that the magnesium of the solutions aids the movements; we can affirm that it renders them somewhat less active ; this may conceivably lengthen the duration of survival, but this is merely an assumption.

Equally interesting is the observation that the magnesium depression does not become complete until very much higher concentration are reached. The intestines are able to contract quite vigorously in a magnesium content at least twenty times as high as the minimal depressant concentration. This fact is important for the occurrence of magnesium catharsis.

Conclusions :

The movements and tone of the excised small intestines are depressed by very low concentrations of magnesium sulphate, when added to the Locke's fluid of the bath. The depression begins usually with concentrations of less than 1:25,000 ; and increases with the concentration ; but the movements may still be quite vigorous with 1:1250.

These results confirm that magnesium catharsis is not due to direct stimulation of the muscle ; and illustrate that the magnesium depression does not preclude catharsis.

—

BIBLIOGRAPHY.

1. PADTBERG, J. H. — *Archiv. für die gesamte Physiologie*, 1909. Bd. 129.

2. HERZ, COOK and SCHLESINGER. — *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1909, December.

3. TYRODE, M. V. — *Arch. internat. Pharmacodyn.* 1910, 20:205.

4. DE HEER. — *Arch. internat. Pharmacodyn.*, 1911, 21:321.

5. HEDON and FLEIG. — *Arch. Internat. de Physiol.*, 1905, 3:95.

6. UHLMANN and ZWICK. — *Schweiz, med. Woch.*, 1920, nº 15.

—

LEGEND TO FIGURES:

Figures 1, 2 and 3 : *Magnesium on pendulum movements* :

Tracings from freshly excised intestine of rabbit, immersed in oxygenated Locke's fluid at 38.5°. The following concentrations of magnesium sulphate were successively added at the arrow: 1:25,000 (figure 1) ; 1:12,5000 ; 8320 ; 6250 ; 5000 ; 4160 (fig. 2) ; 3570 ; 3210 ; 2770 (fig. 3).

Figure 4. *Magnesium sulphate on Tonus waves* :

Rabbit's intestine with $MgSO_4$ 1:50,000 added at the arrow.

Figure 5. *Magnesium Sulphate on Tonus* :

Cats' intestine, with $MgSO_4$ 1:20,000 added at the arrow.

Figure 6. *Magnesium in relatively high concentrations* : 1:1390 before and 1:1240 after the arrow. This is taken from the same loop as Figure 4.

ISTITUTO DI FARMACOLOGIA E DI TERAPIA DELLA R. U. DI MESSINA
(DIRETTORE: G. VINCI).

SUL MECCANISMO DI ARRESTO DEL CUORE DI RANA SOTTO L'AZIONE DEL CLORURO DI BARIO

PER

LUIGI TOCCO-TOCCO.

(Con una tav. e undici grafiche).

> ...gli elementi cellulari viventi dei differenti tessuti sono in modo differente semipermeabili, essi cioè si lasciano attraversare con elettività da alcune sostanze piuttosto che da altre. In questa elettività di assorbimento è da ricercare il primo fondamento della elettività di azione delle sostanze farmacologiche.
>
> G. GAGLIO.
>
> Dal Trattato di Farmacologia e Terapia.

Introduzione.

BLAKE fu il primo che richiamò l'attenzione degli studiosi sull'azione che il cloruro di bario esercita sul cuore.

A tutta prima gli AA. ritennero che fosse un veleno convulsivante.

Fu solo in seguito ai lavori del CYON, RINGER, SAYNSBURY, ecc, che si ammise essere un vasocostrittore e paralizzante del cuore e si pose in evidenza l'analogia che esiste tra questo sale e la digitale.

Fu merito specialmente di MICHWITZ e BOHM prima, SCHEDEL poi, se si conobbe che le piccole dosi di $BaCl^2$ lasciano inalterata la frequenza delle pulsazioni cardiache del cuore di rana, ma ne aumentano l'altezza, e che le forti dosi fanno contrarre il cuore energicamente e finiscono coll'arrestarlo in sistole o in diastole.

Il modo di arrestarsi del cuore di rana sotto l'azione del $BaCl^2$ richiamò presto l'attenzione degli studiosi, giacchè, non sapendosi ancora con certezza il modo di arrestarsi dello stesso cuore sotto l'azione della digitale e degli altri farmaci del suo gruppo, le ricerche fatte con questo sale avrebbero potuto portare non poca luce su quelle fatte colla digitale.

La digitale infatti, secondo le ricerche di JACOBJ, WYBAUW, BENEDICENTI, BALDONI, ecc, arresterebbe il cuore di rana in sistole

quando è applicata all'interno, in diastole quando è applicata all'esterno del cuore.

Gli stessi autori hanno cercato di spiegare questi fatti ammettendo una diversa disposizione anatomica delle fibre interne ed esterne del cuore. Contrari a questa ipotesi sorsero WERSCHININ e ZUNZ ecc,. Per essi l'arresto del cuore dipende dalla concentrazione del veleno nel liquido.

WERSCHININ suffraga questa sua opinione anche con ricerche fatte col $BaCl^2$, mentre ZUNZ segnala il fatto che col bario si possono avere, nel cuore isolato di tartaruga, arresti anche in diastole od emisistole.

DELCORDE pure è dell'opinione che, sul modo di arresto del cuore, la concentrazione del sale di bario predomina sul modo di somministrazione esterna od interna del farmaco.

LE FÈVRE DE ARRIC infine ritiene che, a qualunque concentrazione si studi, sul cuore di tartaruga in situ, l'azione endocardica de- $BaCl^2$ sciolto nel liquido di RINGER, si constata che agisce sul cuore come un veleno tetanico e adatto a determinare la contrattura sistolica.

Dato che non esistevano conclusioni precise in proposito, io ho voluto riprendere questo argomento e, con una tecnica diversa delle altre, nelle mie prime ricerche (1) ho messo in evidenza che dosi di una certa concentrazione arrestano il cuore in sistole e questo arresto, non solo è tolto dal lavaggio in RINGER, ma ad ogni nuovo passaggio nella soluzione di RINGER-BARIO corrisponde un aumento dell'energia di contrazione, che dura un certo tempo e poi degrada sino a che il cuore si arresta di nuovo in sistole ; che dosi di debole concentrazione, ad ogni passaggio dalla soluzione di RINGER avvelenata in quella di RINGER normale e viceversa, determinano un aumento dell'energia contrattile che degrada poi lentamente, senza condurre mai all'arresto sistolico del cuore.

Se non che nel corso di quelle ricerche, mi sono potuto accorgere che se da una parte è vero che il cuore si arresta contratto (sistole) per le medie e forti dosi, dall'altra è non meno vero che, mano mano che la concentrazione diminuisce, il modo di arrestarsi del cuore (sistole) è differente del primo caso.

Sistole quindi in un caso e nell'altro, simile ma non identica.

Siccome le accurate ricerche che ho fatto in proposito, mi permettono di presentare le cose sotto un punto di vista che concilia quasi tanto l'opinione degli AA. che sostengono l'arresto del cuore essere dovuto all'esistenza di una disposizione anatomica differente delle fibre interne ed esterne del cuore, quanto quella degli AA. che ritengono il modo di arrestarsi del cuore dipendere dalla concentrazione del veleno, pubblico questa nota colla speranza di portare un pò di luce su questo controverso argomento.

Appunti di Tecnica.

Nello studio dell'azione del $BaCl^2$ sulla funzione cardiaca furono adoperati tutti i metodi tecnici più in uso, quello di KOBERT (SCHEDEL), il metodo di WILLIAMS (SCHEDEL, FILIPPI), la pinza del MAREY (FILIPPI), la sospensione di ENGELMANN (DE NICOLA), circolazione artificiale col cuore in sito (LE FÈVRE DE ARRIC), ecc.

Io, incoraggiato dai risultati ottenuti nelle altre mie ricerche col $BaCl^2$, ho usato, anche in queste esperienze, il mio metodo del cuore staccato e sospeso.

Diverse considerazioni mi hanno indotto a preferire il mio metodo agli altri.

Il cuore, con tal metodo, viene trasformato in una bandelletta muscolare nella quale l'assorbimento avviene uniformemente e lentamente in tutta la superfice ed in modo che è possibile seguire lo svolgimento dei fenomeni in ogni loro fase.

La pinza superiore ed inferiore poi, stringendo fortemente il muscolo, interrompono la continuità delle miofibrille che si aggrovigliano a volvulo sull'apice e si ripiegano su se stesse nella parte superiore del ventricolo.

Rotta in tal modo la continuità delle fibre, possiamo ammettere, teoricamente, il cuore costituito di almeno tre ordini di miofibrille — longitudinali, trasversali, oblique, — le quali si contrarranno le une indipendentemente delle altre.

I risultati ottenuti in queste condizioni sperimentali — assorbimento lento ed uniforme, divisione delle miofibrille — permettono di avanzare l'ipotesi che il modo di arresto del cuore potrebbe dipendere, non da una causa unica, ma da parecchi fattori, tra i quali quelli sostenuti dai diversi AA. : disposizione anatomica diversa delle miofibrille, concentrazione del veleno nelle soluzioni ; ed è quanto farò più avanti dopo aver esposto i dati sperimentali.

In queste ricerche ho usato rane (esculenta), di solito grossi maschi, da un certo tempo tenuti in vivaio.

Per i dettagli della tecnica usata rimando all'altra mia nota (1),

Le soluzioni di $BaCl^2$ furono fatte in liquido RINGER-LOCKE, e le concentrazioni furono le seguenti : 5 % — 2 % — 1 % — 1/200 — 1/500 — 1/1000 — 1/2000 — 1/5000 — 1/10000.

Per ogni concentrazione feci numerose ricerche ma, per brevità, essendo i risultati sempre concordanti, non riporto che una esperienza.

Parte sperimentale.

1. — CONCENTRAZIONE 5 %.

Tempo in min. e sec.	Osservazioni	Altezza in mm. Sist.	Altezza in mm. Dia,	Durata in sec. Paus.	Durata in sec. Riv.	Numero delle pulsazioni ogni 30″
	Normale	18	18		1,5	22
2″	1. — Pass in Ba.	18,5	18	0,80	2	
12″		17	15,5	0,80	2,10	15
22″		14	13	1	2,10	
32″		12	11	1	2,30	
1′2″		8,5	7,5	0,8	2,50	
1′32″		7	6	0,7	2,55	12
2′2″		4,5	4	0,7	2,30	
2′32″		2	1	0,7	2,30	16

2. — CONCENTRAZIONE 2 %.

Tempo in min. e sec.	Osservazioni	Sist.	Dia,	Paus.	Riv.	30″
	Normale.	8,5	8,5		1,6	23
10″	1. — Pass in Ba.	7,5	6,5	0,20	1,7	
40″		5	4,5	0,30	2	15
55″		2	1,5	0,10	1,5	20
1′	1. — Lavag.					
15′		2	1,5	4	5	7
20′		4	4	3,1	5	7
21′	2. — Pas. Ba.	6	4,5	4	7	5
22′		3	1,5	1,5	4,9	7
22′30″		1,5	1	2	4,5	8

3. — CONCENTRAZIONE 1 %.

Tempo in min. e sec.	Osservazioni	Altezza in mm.		Durata in sec.		Numero delle pulsazioni ogni
		Sist.	Dia.	Paus.	Riv.	30″
	Normale	8	8	0,5	1,5	26
	1. — Pass. in Ba.					
30″		8,5	8,5	0,6	1,9	
1′		8	8	0,5	1,9	19
1′30″		7	6,8		2,2	
2′		5,5	5		2,5	14
2′30″		3	3	0,4	2,1	
3′		2,5	2	0,9	2	15
3′30″		1,5	1,5	1	5	7
5′		1	1	1	3,5	9
5′30″	1. — Lavaggio					
17′		4	4	1,5	4	8
25′		5	5	2	4,5	7
25′30″	2. — Pass. in Ba.					
26′		6,5	6	1,5	4	8
27′		6	5,5	1,5	5	7
28′		4,5	4	1,2	3,8	9
30′		1	1	1,60	3	11

4. — CONCENTRAZIONE 1 /200.

Tempo in min. e sec.	Osservazioni	Sist.	Dia.	Paus.	Riv.	30″
	Normale	7	7		1,5	20
	1. — Pass. in Ba.	5,5	5,5		1,5	20
30″		5	4,5		2	16
1′		4,5	4		2,2	14
1′30″		2,5	2		2,2	14
2′		0,5	0,5	1,5	2,5	12
2′30″		0,5	0,5	1,8	2,6	12
3′		3	2,5	3,5	7	5
13′		2	2	1,5	3,5	9
23′	1. — Lavaggio.					
24′30″		2	1,5	2	4,10	8
34′	2. — Pass. in Ba.	4,5	4	1,8	4,5	7
50′		2,5	3	1,5	3,5	9
59′		1,5	1	1,5	3	10

5. — CONCENTRAZIONE 1/500.

Tempo in min. e sec.	Osservazioni	Altezza in mm. Sist.	Altezza in mm. Dia.	Durata in sec. Paus.	Durata in sec. Riv.	Numero delle pulsazioni ogni 30″
	Normale.	8,5	8,5		2,2	14
	1. — Pass. in Ba.					
30″		11	11		2,3	14
1′		9,5	9,5		2,3	14
6′		7	7	1,1	3,1	10
15′		1,5	1,5			
	1. — Lavaggio.					
23′		2	1,5	1,1	3,1	10
23′30″	2. — Pass. in Ba.	4,5	4	1	4	9
24′		3	3	1	3	11
35′		1	1	1,1	3,9	11
80′	4. — Pass. in Ba.					
80′30″		3	3	1	2,8	13

6. — CONCENTRAZIONE 1/1000.

Tempo in min. e sec.	Osservazioni	Altezza in mm. Sist.	Altezza in mm. Dia.	Durata in sec. Paus.	Durata in sec. Riv.	Numero delle pulsazioni ogni 30″
	Normale.	11	11		1	30
	1. — Pass. in Ba.					
30″		8	8	0,5	1,5	20
1′		6,5	6	0,3	1,3	24
1′30″		4	4	0,5	1,8	20
10′		6	6	0,5	1,5	20
21′		4,9	4,9	0,8	2,5	12
28′		3	3	1	3	10
28′30″	1. — Lavaggio.					
31′		5,5	5,5	3,8	8	4
33′	2. — Pass. in Ba.					
33′30″		12	12	4	7	5
40′		10,5	10,5	2	6	5
41′	2. — Lavaggio.					
45′		7	7	2	5	6
46′	3. — Pass. in Ba.					
46′30″		9,5	9,5		6,2	5

7. — CONCENTRAZIONE 1/2000.

Tempo in min. e sec.	Osservazioni	Altezza in mm. Sist.	Altezza in mm. Dia.	Durata in sec. Paus.	Durata in sec. Riv.	Numero delle pulsazioni ogni 30″
	Normale.	8	8	0,5	1,1	30
	1. — Pass. in Ba.					
30″		8	8	0,5	1,2	28
1′		6	6	0,5	1,25	27
4′		4,5	4,5	0,4	1,5	20
12′		1,5	1,5	0,5	1,5	20
12′30″	1. — Lavaggio.					
19		3,5	3,5	1	3	10
20	2. — Pass. in Ba.					
20′30″		5	5	1,20	4	8
57′		4	4	3	3	10

8. — CONCENTRAZIONE 1/5000.

Tempo in min. e sec.	Osservazioni	Sist.	Dia.	Paus.	Riv.	Numero delle pulsazioni ogni 30″
	Normale.	11	11		1,5	20
	1. — Pass. in Ba.					
30″		9,5	9,5		1,6	20
1′30″		6,5	6,5		1,8	19
2′30″		5,5	5,5		2	15
14′		5	5	0,8	2,8	11
91′	1. — Lavaggio.	10	10	3	17	2
102′	2. — Pass. in Ba.	9,5	9,5	8,5	11	3
107′		9	9	9	14	3
125′	2. — Lavaggio.					
125′30″	3. — Pass. in Ba.	10,5	10,5	10	15	2

9. — CONCENTRAZIONE 1/10000.

Tempo in min. e sec.	Osservazioni	Sist.	Dia.	Paus.	Riv.	Numero delle pulsazioni ogni 30″
	Normale.	6	6		2	15
	1. — Pass. in Ba.					
1′		6,5	6,5	1,5	3	10
10′		4,5	4,5	2	3	10
20′		3,5	3,5	1	3	10
48′		2	2	3	6	5
49′	1. — Lavaggio.					
77′		2	2	3	7	5
86′		1,5	1,5	3,5	8	4
87′	2. — Pass. in Ba.					
		2	2	3	6	5

Sguardo riassunivo comparattivo ai quadri precedenti.

Dalle cifre riportate nei quadri precedenti si deduce:

1. Per tutte le concentrazioni studiate il numero delle pulsazioni diminuisce lentamente e progressivamente, sebbene presenti qualche piccola oscillazione nei diversi passaggi e lavaggi.

2. La durata della rivoluzione cardiaca aumenta, con leggere oscillazioni, sino a raggiungere un valore che può andare dal doppio, nelle forti e medie concentrazioni, al decuplo, nelle deboli concentrazioni.

La durata della pausa diminuisce di poco nelle forti concentrazioni (5 %), nelle deboli e medie va progressivamente aumentando di pari passo che aumenta il tempo della durata della rivoluzione cardiaca e diminuisce il numero delle pulsazioni.

3. Nelle concentrazioni 5 % l'altezza della sistole è maggiore di quella della diastole e, sebbene la sistole diminuisca progressivamente di altezza, questa differenza si mantiene per tutta la grafica. (Fig. 2-3).

Nelle concentrazioni 2 % la differenza di altezza è alquanto minore.

Nelle concentrazioni 1 % — 1/200 l'altezza della sistole è di poco superiore a quella della diastole, anzi spesse volte è uguale, tuttavia è sempre la diastole che diminuisce di valore.

Nelle concentrazioni 1/500 l'altezza della sistole uguaglia quasi quella della diastole e, solo qualche rara volta, la supera.

Questo fatto, che si accenna nelle concentrazioni 1/500, si accentua in quelle 1/1000 (fig. 5-6-7). In esse l'altezza della sistole e della diastole diminuiscono progressivamente in modo da dare un tracciato a coda di topo. Tuttavia, quà e là, sebbene raramente, l'altezza della sistole supera quella della diastole.

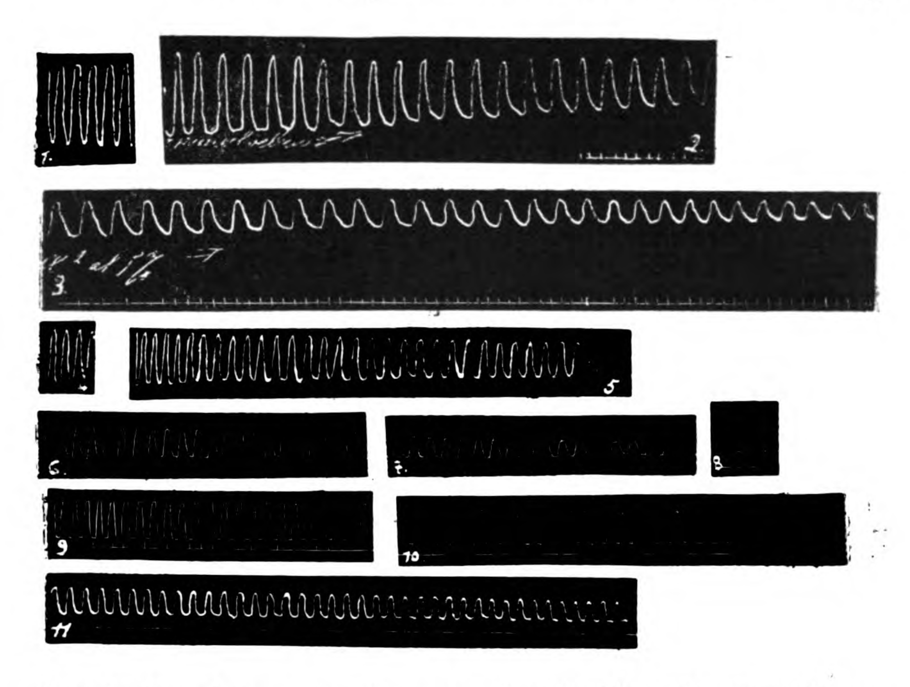
Nelle concentrazioni 1/2000 abbiamo manifesto il fatto inverso. L'altezza della sistole diminuisce progressivamente di qualche cosa sul valore della diastole precedente.

Questo fatto si accentua e si rende più manifesto nelle concentrazioni 1/5000 (fig. 9-10-11) ed 1/10000.

Possiamo riassumere in un quadro le deduzioni precedenti tenendo presente che + significa *maggiore*, — *minore*, = *uguale*, $>$ *aumenta progressivamente*, $<$ *diminuisce progressivamente*. (s. p. 9.).

L'osservazione macroscopica diretta dei cuori poi ci dice che di pari passo colle modificazioni che si rilevano nelle grafiche ne avvengono altre che interessano la forma del cuore.

I cuori si arrestano contratti in sistole per le forti e medie dosi (5 % — 1/1000), ma la loro forma differisce da quella che hanno i cuori nelle deboli concentrazioni quando ancora si contraggono appena.



Concentrazione 5/100. — 1 normale. — 2-3 andamento della grafica a tempi diversi dopo il passaggio in sol. di $BaCl^2$. La sistole ha una altezza maggiore della diastole. La grafica finisce progressivamente in alto.

Concentrazione 1/1000 — 4 normale. — 5-6-7 andamento della grafica in tempi diversi dopo il passaggio in sol. di $BaCl^2$. La sistole e la diastole diminiuscono progressivamente di altezza e la grafica finisce a coda di topo.

Concentrazione 1/5000. — 8 normale. — 9-10-11 Tempi diversi della grafica dopo il passaggio in sol. di $BaCl^2$. L'altezza della sistole è minore della diastole precedente. La grafica finisce progressivamente in basso.

Concentrazione	Altezza in mm.		Durata in sec.		Numero pulsaz. ogni 30''
	Sist.	Dias.	Pausa	Rivol.	
5 %	+	—	>	>	<
2 %	+	—	>	>	<
1 %	+	—	>	>	<
1/200	+	— —	>	>	<
1/500	+ —	—	>	>	<
1/1000	—	—	>	>	<
1/2000	—	—	>	>	<
1/5000	—	—	>	>	<
1/10000	—	—	>	>	<

Arresto in sistole, o tendenza all'arresto in sistole, in entrambi i casi, ma sistoli simili non identiche.

Nelle concentrazioni che vanno da 5 % a 1/200 circa, il cuore si accorcia continuamente, e, quando è arrestato in sistole, presenta tutti i diametri raccorciati e la massa retratta in toto.

Nelle concentrazioni che vanno da 1/200 a 1/500, durante le pulsazioni, il raccorciamento del diametro trasversale prevale ma, tratto tratto, il diametro longitudinale resta più lungo del trasversale, tuttavia il cuore finisce per raccorciare tutti i suoi diametri e retrarsi in toto.

Nelle concentrazioni 1/1000 si nota equilibrio nell'espandersi e nel contrarsi dei due diametri i quali vanno progressivamente perdendo di importanza e, sebbene tratto tratto prevalga l'uno o l'altro, il cuore finisce contratto in toto.

Nelle concentrazioni 1/2000 il diametro longitudinale piglia la prevalenza sul trasversale. Il cuore ci appare un pò lungo e appena stretto.

Durante le pulsazioni si riduce sempre più il diametro trasversale, mentre il longitudinale oppone sempre più un maggiore sforzo a lasciarsi sformare.

Allora il cuore si contrae appena con una forma leggermente allungata e appena stretta trasversalmente.

Questo fatto si svolge più lentamente, ma è più evidente, nelle concentrazioni 1/5000 — 1/10000.

Gli stessi fenomeni si possono osservare, con minore evidenza però, nelle deboli concentrazioni, anche nei cuori avvelenati e lavati in RINGER, e poi ripassati nelle soluzioni di $BaCl^2$.

Considerazioni e conclusioni.

L'osservazione diretta del cuore funzionante sotto l'azione del veleno e lo studio delle grafiche, dimostrano chiaramente che il potere di contrazione e di rilasciamento del cuore subisce delle modificazioni che variano colle diverse concentrazioni studiate e che si rivelano a noi da una parte coll'andamento diverso delle grafiche dall'altra colla forma diversa del cuore.

Dall'insieme delle grafiche, e trascurando i punti di passaggio, le diverse concentrazioni di $BaCl^2$ si possono dividere in tre gruppi:

Il primo comprende le sol. 5 % — 1/500, il secondo quelle 1/1000, il terzo quelle 1/2000 — 1/10000.

Nel primo gruppo il valore della diastole diminuisce sempre progressivamente di qualche cosa più di quello della sistole, di guisa che la sistole e la diastole diminuiscono mantenendo sucessivamente un valore maggiore la prima, minore la seconda. La grafica finisce nella linea che segna il punto più alto della sistole (fig. 2-3). A queste

grafiche corrisponde un cuore che si accorcia continuamente e finisce contratto in toto, con tutti i suoi diametri raccorciati.

Nel secondo gruppo il valore della diastole e della sistole diminuisce progressivamente di una quasi identica quantità, di guisa che nei tracciati la grafica finisce a coda di topo. Anche in questa concentrazione il cuore finisce coll'arrestarsi contratto in toto con tutti i suoi diametri raccorciati (fig. 5-6-7).

Nel terzo gruppo abbiamo l'inversione del fatto osservato nel primo gruppo. Il valore della sistole diminuisce progressivamente di qualche cosa più di quello della diastole precedente. Sistole e diastole poi diminuiscono progressivamente, senza tuttavia arrivare mai ad avere un valore nullo. L'andamento della grafica in queste concentrazioni tende ad abbassarsi sempre più sulla ascissa. A queste concentrazioni corrisponde un cuore allungato leggermente, e un pò stretto trasversalmente (fig. 9-10-11).

Questi i fatti. Vediamo come possiamo interpretarli.

Siccome da quanto ho esposto precedentemente si deduce chiaramente che a seconda dei tre gruppi di soluzioni, si hanno tre diversi tipi di grafiche nelle quali diminuisce o il valore della diastole o quello della sistole o l'uno e l'altro contemporaneamente, possiamo logicamente ammettere che queste modificazioni siano determinate dal contrasto di due forze antagoniste, delle quali a volte prevale una, a volte si equilibrano.

Queste forze, nel caso nostro, sono la forza di contrazione e di rilasciamento del cuore.

Se non che nel mio apparecchio scrivente, il miocardio, essendo pinzato e fissato all'apice, pinzato e mobile al punto di inserzione delle orecchiette col ventricolo, resta trasformato in una bandelletta muscolare che può contrarsi solo lungo tre direzioni possibili : longitudinale, trasversale, obliqua.

I movimenti di contrazione e di rilasciamento del cuore si possono ridurre in tal modo ad uno spostamento nello spazio sù due linee, longitudinale e trasversale, potendo noi trascurare, per comodità di studio e per avere poca importanza, la linea obliqua.

Osserviamo ora le grafiche riportate.

E' evidente che nel primo caso (fig. 2-3) lo spostamento longitudinale del cuore si riduce sempre più di valore sino a che diventa nullo e il cuore resta contratto sulla pinza inferiore fissa.

Dalle grafiche non si può dedurre il comportamento del diametro trasversale, ma l'osservazione diretta ci dice che esso si riduce di pari passo.

In queste concentrazioni dunque il raccorciamento del diametro longitudinale (sistole) è facile, l'allungamento (diastole) ostacolato e difficile, ed infatti nelle grafiche la diastole ha un valore minore della sistole, la sistole poi diminuisce progressivamente di importanza e finisce in alto, nel suo punto limite di espansione massima iniziale.

Nelle concentrazioni 1/1000 (fig. 5-6-7) invece, i valori di allungamento e di raccorciamento di questi diametri diminuiscono progressivamente.

La diastole e la sistole sono ostacolate e la grafica nei tracciati finisce a coda di topo sulla metà della linea che segna il valore massimo dell'espansione iniziale.

Nelle deboli concentrazioni (fig. 9-10-11) 1/2000 — 1/10000, il diametro longitudinale pure lentamente diminuisce di valore, non per essere il cuore retratto tutto sulla pinza inferiore fissa come nelle forti concentrazioni, ma perchè è irrigidito, lungo, teso, e i deboli movimenti di contrazione sono fatti dal raccorciamento del diametro trasversale come ci rivela l'osservazione diretta.

In queste concentrazioni il valore di retrazione del diametro longitudinale del cuore diminuisce progressivamente, senza tuttavia annullarsi, e nelle grafiche la sistole tende a cadere sull'ascissa.

Il fenomeno dunque, dopo esser passato per uno stato intermedio di equilibrio, si è invertito.

Nelle forti concentrazioni la sistole era facile, la diastole difficile.

Adesso la sistole è resa difficile dalla diastole che è prolungata da uno speciale irrigidimento del diametro longitudinale del cuore.

Le diverse modificazioni sopra studiate nella forma dei diametri del cuore e nelle grafiche, da che cosa possono essere causate?

Siccome il miocardio è un groviglio di fibre che si intersecano in tutte le direzioni, ma nelle quali è possibile riconoscere tre gruppi principali a disposizione prevalentemente longitudinale, trasversale, obliqua, che si rovesciano all'apice ed al margine superiore del ventricolo, è ammissibile che questi gruppi principali, — per essere nel mio dispositivo meccanico la continuità delle miofibrille interrotta nel loro punto di continuazione all'apice e al margine del ventricolo --, vengano risolti e messi in stato di potere funzionare isolatamente, liberi dai rapporti che hanno cogli altri sistemi di fibre. Ed essendo il fascio longitudinale libero superiormente, fisso inferiormente, esso potrà funzionare in due soli modi : si espanderà quando gli elementi delle sue fibre assumeranno la figura diastolica, si contrarrà quando assumeranno la figura sistolica (8).

Se non che, essendo il modo di comportarsi del miocardio diverso a seconda delle diverse concentrazioni, siamo costretti ad ammettere che, se da una parte i fenomeni studiati dipendono dalla disposizione determinata dal mio congegno in un gruppo di miofibrille, dall'altra devono pure dipendere dalla concentrazione del veleno che agisce sugli articoli degli elementi di esse. Fattore doppio quindi : Disposizione degli articoli delle miofibrille, concentrazione del veleno.

Ma tutto ciò non spiega il diverso modo di comportarsi delle miofibrille a seconda della quantità di veleno che loro perviene.

Ammesso che esista un fattore dato dalla disposizione anatomica

speciale degli elementi delle fibre nello spazio, che nel caso del mio dispositivo è sempre identico in ogni esperienza, resta a vedersi come può essere variamente influenzato dal variare delle soluzioni.

Un terzo fattore dunque deve essere in gioco e, secondo me, importantissimo.

L'elettività di assorbimento.

Nell'elettività di assorbimento è da ricercare il primo fondamento dell'elettività di azione delle sostanze farmacologiche. (GAGLIO).

Gli elementi cellulari viventi sono in modo differente permeabili, non solo alle diverse sostanze, ma anche alle diverse concentrazioni di una stessa sostanza.

Il $BaCl^2$ arrivato a contatto degli elementi del cuore diventa parte integrale di questi contraendo delle combinazioni con le sostanze che li costituiscono (4-10).

Come il farmaco penetra negli elementi si formano delle modificazioni molecolari (momenti di stato) le quali in un primo tempo determinano l'aumento dell'energia sistolica, ma poi, accumulandosi il farmaco e modificandosi le aggregazioni molecolari, determinano rigidità del cuore e portano alla diminuzione dell'attività sistolica (azione tossica).

Queste modificazioni molecolari degli elementi delle miofibrille si producono rapidamente colle forti concentrazioni, e il cuore si arresta rapidamente in sistole, meno rapidamente colle concentrazioni 1 % — 1/500, mentre colle deboli concentrazioni, non si ha mai l'arresto completo del cuore.

Questo diverso modo di reagire del cuore alle diverse concentrazioni possiamo spiegarcelo, in attesa che ulteriori ricerche ci illuminino meglio in proposito, supponendo che le forti concentrazioni apportano nelle sostanze degli elementi delle miofibrille delle modificazioni più stabili e difficilmente removibili, mentre le deboli concentrazioni determinano delle modificazioni molecolari (momenti di stato) labili e facilmente removibili.

Nel primo caso le modificazioni determinate dal farmaco, essendo stabili e difficilmente removibili, non lasciano penetrare o asportare nuove quantità di farmaco dall'elemento e determinare quindi nuovi momenti di stato, mentre nel secondo caso, essendo le modificazioni molecolari labili e facilmente removibili, permettono di prodursi sempre nuove modificazioni molecolari.

Nelle forti concentrazioni infatti il cuore si irrigidisce presto e resta contratto in toto in sistole, mentre nelle deboli concentrazioni, l'accumularsi lento e continuo del farmaco porta le fibre in uno stato di rigidità che permette une retrazione del cuore sempre più corta e quindi una sistole lenta e difficile. Ciò fa sì che gli elementi delle miofibrille si irrigidiscano nella figura di rilasciamento.

Il cuore in un caso e nell'altro è irrigidito, ma la forma di irrigidimento è simile non identica.

Nel primo caso l'irrigidimento avviene nella fase sistolica, colla retrazione di tutti i diametri, nel secondo in fase diastolica con retrazione minima.

Questa supposizione è avvalorata dal comportamento delle concentrazioni 1/200-1/500-1/1000. In esse noi osserviamo un passaggio lento e graduale e, dal cuore irrigidito e contratto in tutti i suoi diametri, andiamo lentamente a modificazioni che preludiano il fatto inverso: irrigidimento con retrazione minima che si rende poi chiaro e manifesto nelle deboli concentrazioni.

Concludendo dunque il modo di arresto del cuore per azione del $BaCl^2$, almeno come è stato studiato da me, dipenderebbe da tre fattori: Disposizione anatomica diversa delle miofibrille e degli articoli delle miofibrille, concentrazione del veleno, diversa affinità di assorbimento.

* * *

E' possibile estendere i risultati di queste mie ricerche a quanto hanno osservato gli altri AA., con altri metodi, sul modo di arresto del cuore per azione del $BaCl^2$?

E' possibile sino ad un certo punto, come ipotesi, e per secondare la tendenza del nostro spirito di generalizzare ogni concetto.

Ma per ciò fare è necessario accettare l'ipotesi da me enunciata nella prima nota sull'azione del $BaCl^2$ che riporto per intiero.

« E' presumibile, dato che il cuore è un organo eminentemente » elastico, che il farmaco aumenti la forza elastica delle miofibrille » sino a raggiungere un determinato limite (momento ottimo, aumento » energia sistolica, azione tonica). L'aumento poi progressivo di » forza elastica porta alla consistenza e alla durezza la quale diven- » tando sempre più importante, finisce coll'impedire i movimenti » del cuore (arresto sistolico, azione tossica).

» Per intenderci con un esempio, possiamo supporre che il $BaCl^2$ » eserciti sulle fibre del miocardio una azione simile a quella che il C » spiega entrando in combinazione col ferro. A seconda del quanti- » tativo di esso abbiamo la elasticità o rigidità e a ciascuno di questi » gradi di combinazione, corrisponde uno stato cristallino diverso.» (10)

Si veda pure quanto ho riferito in altro lavoro (8). Ammesso che il $BaCl^2$ aumenti la forza elastica degli elementi delle miofibrille sino alle rigidità è facile formarci un concetto per intendere i diversi risultati che si ottengono a seconda della concentrazione e del modo come si somministra il veleno.

Per via endocardica il farmaco, attraverso i laberinti, anche se è in soluzione diluita, arriva presto e bene in intimo contatto cogli elementi del cuore e gli imbeve. In queste condizioni di rapido assorbimento, essendo la sistole più facile della diastole, tutti gli articoli delle miofibrille, dopo aver aumentato il loro potere elastico,

arrivano presto alla rigidità e si fermano generalmente contratte nella figura sistolica, raramente in quella di espansione diastolica.

ZUNZ e DELCORDE infatti osservarono l'arresto del cuore ora in sistole ora in diastole.

Quando invece il farmaco viene somministrato per via esocardica, se la concentrazione è debole, esso è assorbito con maggior lentezza, e quindi l'aumento di forza elastica del cuore avviene più lentamente come pure più lentamente arriva alla rigidità. In questo caso, essendo la diastole più facile della sistole, prevale l'irrigidimento delle miofibrille nella figura di rilasciamento diastolico e solo se la concentrazione è assorbita con una certa rapidità, si può avere l'arresto nell'altra fase di attività delle miofibrille, cioè in quella sistolica.

Nel primo caso il cuore si arresterà in diastole, nel secondo in sistole.

Concludendo dunque è presumibile che l'arresto del cuore per azione del $BaCl^2$ dipenda in tutti i casi, come in quello da me studiato, dalla disposizione anatomica diversa delle miofibrille e degli articoli degli elementi delle miofibrille (l'ipotesi dei primi AA. in proposito veramente era quella di una disposizione anatomica differente delle fibre interne ed esterne del cuore, io allargo questa ipotesi coi risultati delle mie esperienze in proposito (8)) dalle concentrazioni del veleno e dalla diversa affinità di assorbimento per esse.

In questo modo è possibile conciliare sino ad un certo punto tutte le ipotesi in attesa che ulteriori ricerche ci permettano di formarci un concetto più vasto in proposito.

BIBLIOGRAFIA.

(Limitata all'argomento trattato.)

1. SCHEDEL. Beiträge zur Kenntnis der Wirkung des Chlorbariums, ecc, *Stuttgart*, 1903.

2. FILIPPI. Sull'azione del $BaCl^2$. *Arch. di Farmac. e Scien. Aff.*, 1906, page 103.

3. DE NICOLA. Sull'azione del $BaCl^2$ sul cuore normale e in degenerazione grassa. *Ibidem*, 1908, pag. 219.

4. SCAFFIDI. Gegenwirkung von $BaCl^2$ und Na^2SO^4 auf die Herztätigkeit. *Biochemische Zeitschrift*, 1908, pag. 489.

5. PICCININI. Dell'azione della Digitale sulla musculatura dello scheletro. *Arch. di Farm. e Scien. Aff.* 1910-14.

6. ZUNZ. De l'empoisonnement du cœur protégé et non protégé. *Ann. Soc. R. Sc. Medic. et Nat. Bruxelles*, 1909.

7. DELCORDE. A propos de l'action du $BaCl^2$ sur le cœur de tortue et sur le cœur de grenouille, *Bull. Soc. R. Sc. Médic. et Nat. Bruxelles*, 1913.

8. TOCCO. Modificazioni strutturali determinate dai cardiocinetici sugli elementi delle miofibrille, *Arch. Inter. de Pharm. et de Thérap.* v. 27, pag. 415.

9. LE FEVRE DE ARRIC, De l'action du $BaCl^2$ sur le cœur de tortue in situ et sur son mode d'arrêt. *Idem* v. 25, pag. 283

10. TOCCO, Sull'azione del $BaCl^2$ sul cuore di rana, *Ibidem*. v. 28, pag. 349.

11. D. LIOTTA. L'azione del Bario sul cuore. *Arch. di Farmac. sperim. e Scienze aff.* v. XXXVII, pag. 111, 1924.

Tocco-Tocco, Sull' azione del cloruro di Bario sul cuore di rana, (20 fig), p. 349. — W. Burridge, Experiments with Thyroid Substance (6 fig), p. 36;. — Dott. Vittorio Susanna, Influenza di alcune sostanze simpaticotrope sul glicogeno epatico, p. 379. — Charles W. Edmunds & Ruth P. Stone, The effect of epinephrine upon the number of Blood Cells. (7 fig), p. 391. — Jean La Barre, A propos de la tension superficielle des amers, p. 421. — Jean La Barre, Action des chlorhydrates de cryptopine et de xanthaline sur le cœur isolé de la grenouille et de la tortue, (9 fig), p. 429 — C. Heymans, Démonstration biologique de la fixation des cations par les globules rouges du lapin, (6 fig), p. 437). — Luigi Tocco-Tocco, II.—Ricerche farmacologische sul principio attivo della Liquorizia (Glycyrrhiza Glabra, L., Glycyrrhiza α tipica, Reg e Herd) p. 445. — Luigi Tocco-Tocco, E' il principio attivo della liquorizia una sostanza del gruppo delle saponine ?; p. 455. — Luigi Tocco-Tocco. Ricerche farmacologische sulle sostanze insetticide. I. — Il Crisantemo, p. 167. — Hans J. Schmid, Experimentelle Untersuchungen über die Vagusserregbarkeit bei Hyperthermie und im Fieber (3 fig), p. 483.

1924, Vol. XXIX — Luigi Tocco-Tocco, Sull' avvelenamento per carlina gummifera. — Nota V. — Azione dell'atractilato di K. sull'apparato Cardio-Vascolare e sui Muscoli (2 fig.), p. 1. — Erwin E. Nelson and George F. Keiper Jr, The point of action of certain drugs acting in the periphery. — III. The Action of Pilocarpine upon the Smooth Muscle of the Blood Vessels (3 fig. et 2 graph.), p. 11. — Dr. J. Koopman, Studies in morphinism, p. 19 — E Meneghetti, Azione farmacologica del solfuro di antimonio colloidale (1 fig. et 1 graph) p. 31. — G. Coronedi - R Salvadori, L'industria italiana dell'ittiolo nel Trentino (2 fig.), p. 63. — W. Kopaczewski, M. Bem et G. de Castro, Tension superficielle en biologie — VIII. Tension superficielle des matières médicamenteuses, p. 69 — Luigi Tocco-Tocco, L'azione farmacodinamica della santonina sugli ascaridi. — Ricerche di farmacologia comparata sugli artropodi e sui vermi. p. 85. — Luigi Tocco-Tocco, Ricerche farmacologiche sulle sostanze insetticide. — 2. La Quassina, p. 109. — C. Heymans, Influence de la composition ionique de l'eau de mer sur quelques invertébrés (3 fig), p. 123. — E. De Somer, Recherches sur les excitants primaires de la respiration. — Remarques au sujet de l'Apnée et de la respiration réflexe (1 fig), p. 141 — E. De Somer Recherches sur les excitants primaires de la respiration réflexe (9 fig), p. 151. — Jean La Barre, L'intervention des substances excito-péristaltiques dans l'action des alcaloïdes de l'opium sur l'intestin (21 fig. et 16 graph). p. 179. — Luigi Tocco-Tocco, Contributo alla conoscenza dello sviluppo storico della materia medica in Sardegna dal XIII sec. in poi, p. 305. — C. Heymans et M. Matton, Contribution à l'étude de l'action métabolique de l'insuline (4 fig). p. 311.

Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie, vol. XXIX, fasc. V-VI.

LUIGI TOCCO-TOCCO : Di alcuni tentativi per riprodurre sperimentalmente il fenomeno di rilasciamento e di contrazione della miofibrilla (8 fig.), p. 343.

LUIGI TOCCO-TOCCO : Le fini modificazioni strutturali che si osservano nelle sezioni trasversali delle miofibrille di rana per azione di alcuni alcaloidi e di alcuni glicosidi cardiocinetici (7 fig.), p. 359.

P.-M. NICCOLINI e A. PEZCOLLER : Sul valore della reazione biologica per l'identificazione dell' aconitina (1 fig.), p. 377.

ALFREDO CHISTONI : Sul comportamento dell'acido acetil salicilico nell'organismo, p. 397.

E. HUYGHEBAERT : Action hémolytique du bleu de méthylène, (1 fig.), p. 405.

E. HUYGHEBAERT : Sur le rôle de la rate dans l'intoxication, l'anémie et la régénération globulaire (5 fig), p. 435.

D. DANIÉLOPOLU, D. SIMICI et C. DIMITRIU : Action de la papavérine sur l'estomac de l'homme (6 fig), p. 471.

A. RADEMAEKERS and TORALD SOLLMANN : Investigations on saline cathartics. — I. Mangnesium Sulphate on Excised Intestine : Minimal Concentration applied externally in Locke's Solution ; Magnus method (6 fig.), p. 481.

LUIGI TOCCO-TOCCO : Sul meccanismo di arresto del cuore di rana sotto l'azione del cloruro di bario (11 fig.), p. 489.

Les Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie

paraissent par fascicules, avec planches et figures intercalées dans le texte au fur et à mesure que les travaux parvenus à la rédaction le permettent.

Six fascicules forment un volume d'environ 500 pages.

Prix du volume XXIX : **50** francs pour la Belgique, **80** francs pour l'étranger.

Les auteurs reçoivent 50 tirés à part.

On est prié d'adresser tout ce qui concerne la rédaction à E. Gley, Paris, rue Monsieur le Prince, 14, ou à J. F. Heymans, Gand (Belgique), boulevard de Kerchove, 49.

MAISON D'ÉDITION VANDERPOORTEN & C°, RUE DE LA CUILLER, 18, GAND.